

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

ODAJIMA, Heikichi
Odajima Patent Office
Nippon Jitensha Building
9-15, Akasaka 1-chome
Minato-ku
Tokyo 107-0052
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 12 décembre 2001 (12.12.01)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference K-65Teizo	
International application No. PCT/JP00/04427	International filing date (day/month/year) 04 juillet 2000 (04.07.00)

1. The following indications appeared on record concerning:		
<input checked="" type="checkbox"/> the applicant	<input type="checkbox"/> the inventor	<input type="checkbox"/> the agent <input type="checkbox"/> the common representative
Name and Address TEIKOKU HORMONE MFG. CO., LTD. 5-1, Akasaka 2-chome Minato-ku Tokyo 107-8522 Japan	State of Nationality JP	State of Residence JP
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
<input type="checkbox"/> the person	<input type="checkbox"/> the name	<input checked="" type="checkbox"/> the address <input type="checkbox"/> the nationality <input type="checkbox"/> the residence
Name and Address TEIKOKU HORMONE MFG. CO., LTD. 5-1, Shibaura 2-chome Minato-ku Tokyo 108-8532 Japan	State of Nationality JP	State of Residence JP
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to:		
<input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office	<input type="checkbox"/> the designated Offices concerned	
<input type="checkbox"/> the International Searching Authority	<input checked="" type="checkbox"/> the elected Offices concerned	
<input type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority	<input type="checkbox"/> other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Shinji IGARASHI
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Telephone No.: (41-22) 338.83.38

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner
US Department of Commerce
United States Patent and Trademark
Office, PCT
2011 South Clark Place Room
CP2/5C24
Arlington, VA 22202
ETATS-UNIS D'AMERIQUE
in its capacity as elected Office

Date of mailing: 11 January 2001 (11.01.01)	
International application No.: PCT/JP00/04427	Applicant's or agent's file reference: K-65Teizo
International filing date: 04 July 2000 (04.07.00)	Priority date: 06 July 1999 (06.07.99)
Applicant: KOIZUMI, Naoyuki et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International preliminary Examining Authority on:
29 November 2000 (29.11.00)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was

☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer: J. Zahra Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	---

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

International Application No.

International Filing Date

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference
(if desired) (12 characters maximum)

K-65Teizo

Box No. I TITLE OF INVENTION

PHENYL SULFAMATE DERIVATIVES

Box No. II APPLICANT

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

TEIKOKU HORMONE MFG. CO., LTD.
5-1, Akasaka 2-chome, Minato-ku,
TOKYO 107-8522 JAPAN

☐ This person is also inventor.

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

State (that is, country) of nationality:

JAPAN

State (that is, country) of residence:

JAPAN

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States

☒ all designated States except the United States of America

☐ the United States of America only

☐ the States indicated in the Supplemental Box

Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

Naoyuki KOIZUMI
8-8-3, Higashirinkan, Sagamihara-shi,
KANAGAWA 228-0811 JAPAN

This person is:

☐ applicant only

☒ applicant and inventor

☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

State (that is, country) of nationality:

JAPAN

State (that is, country) of residence:

JAPAN

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States

☐ all designated States except the United States of America

☒ the United States of America only

☐ the States indicated in the Supplemental Box

☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:

☒ agent

☐ common representative

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

(6078) Heikichi ODAJIMA, patent attorney
(6314) Hideo FUKAURA, patent attorney
(7421) Yoji ESUMI, patent attorney
Odajima Patent Office, Nippon Jitensha Bldg., 9-15
Akasaka 1-chome, Minato-ku, TOKYO 107-0052 JAPAN

Telephone No.

03-3585-2256

Facsimile No.

81-3-3582-3521

Teleprinter No.

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
<i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.</i>	
<p>Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i></p> <p>Makoto OKADA Garden house 101, 1088, Ositate, Inagi-shi, TOKYO 206-0811 JAPAN</p>	<p>This person is:</p> <p><input type="checkbox"/> applicant only</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> applicant and inventor</p> <p><input type="checkbox"/> inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i></p>
State <i>(that is, country)</i> of nationality: JAPAN	State <i>(that is, country)</i> of residence: JAPAN
<p>This person is applicant for the purposes of: <input type="checkbox"/> all designated States <input type="checkbox"/> all designated States except the United States of America <input checked="" type="checkbox"/> the United States of America only <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box</p>	
<p>Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i></p> <p>Shigeki IWASHITA 5-14-6-34, Kamikodanaka, Nakahara-ku, Kawasaki-shi, KANAGAWA 211-0053 JAPAN</p>	<p>This person is:</p> <p><input type="checkbox"/> applicant only</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> applicant and inventor</p> <p><input type="checkbox"/> inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i></p>
State <i>(that is, country)</i> of nationality: JAPAN	State <i>(that is, country)</i> of residence: JAPAN
<p>This person is applicant for the purposes of: <input type="checkbox"/> all designated States <input type="checkbox"/> all designated States except the United States of America <input checked="" type="checkbox"/> the United States of America only <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box</p>	
<p>Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i></p> <p>Shigehiro TAKEGAWA 2-10-32-401, Shimokodanaka, Nakahara-ku, Kawasaki-shi, KANAGAWA 211-0041 JAPAN</p>	<p>This person is:</p> <p><input type="checkbox"/> applicant only</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> applicant and inventor</p> <p><input type="checkbox"/> inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i></p>
State <i>(that is, country)</i> of nationality: JAPAN	State <i>(that is, country)</i> of residence: JAPAN
<p>This person is applicant for the purposes of: <input type="checkbox"/> all designated States <input type="checkbox"/> all designated States except the United States of America <input checked="" type="checkbox"/> the United States of America only <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box</p>	
<p>Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i></p> <p>Takayoshi NAKAGAWA 4-19-23, Kugenumakaigan, Fujisawa-shi, KANAGAWA 251-0037 JAPAN</p>	<p>This person is:</p> <p><input type="checkbox"/> applicant only</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> applicant and inventor</p> <p><input type="checkbox"/> inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i></p>
State <i>(that is, country)</i> of nationality: JAPAN	State <i>(that is, country)</i> of residence: JAPAN
<p>This person is applicant for the purposes of: <input type="checkbox"/> all designated States <input type="checkbox"/> all designated States except the United States of America <input checked="" type="checkbox"/> the United States of America only <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box</p>	
<p><input checked="" type="checkbox"/> Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.</p>	

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
<i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.</i>	
<p><small>Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</small></p> <p>Hiroo TAKAHASHI 4-4-10, Yookoodai, Sagamihara-shi, KANAGAWA 229-0026 JAPAN</p>	<p>This person is:</p> <p><input type="checkbox"/> applicant only</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> applicant and inventor</p> <p><input type="checkbox"/> inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)</p>
State (that is, country) of nationality: JAPAN	State (that is, country) of residence: JAPAN
<p>This person is applicant for the purposes of: <input type="checkbox"/> all designated States <input type="checkbox"/> all designated States except the United States of America <input checked="" type="checkbox"/> the United States of America only <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box</p>	
<p><small>Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</small></p> <p>Tomohito FUJII 5-14-6-21, Kamikodanaka, Nakahara-ku, Kawasaki-shi, KANAGAWA 211-0053 JAPAN</p>	<p>This person is:</p> <p><input type="checkbox"/> applicant only</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> applicant and inventor</p> <p><input type="checkbox"/> inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)</p>
State (that is, country) of nationality: JAPAN	State (that is, country) of residence: JAPAN
<p>This person is applicant for the purposes of: <input type="checkbox"/> all designated States <input type="checkbox"/> all designated States except the United States of America <input checked="" type="checkbox"/> the United States of America only <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box</p>	
<p><small>Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</small></p>	<p>This person is:</p> <p><input type="checkbox"/> applicant only</p> <p><input type="checkbox"/> applicant and inventor</p> <p><input type="checkbox"/> inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)</p>
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
<p>This person is applicant for the purposes of: <input type="checkbox"/> all designated States <input type="checkbox"/> all designated States except the United States of America <input type="checkbox"/> the United States of America only <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box</p>	
<p><small>Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</small></p>	<p>This person is:</p> <p><input type="checkbox"/> applicant only</p> <p><input type="checkbox"/> applicant and inventor</p> <p><input type="checkbox"/> inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)</p>
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
<p>This person is applicant for the purposes of: <input type="checkbox"/> all designated States <input type="checkbox"/> all designated States except the United States of America <input type="checkbox"/> the United States of America only <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box</p>	
<p><input type="checkbox"/> Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.</p>	

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Box No.V DESIGNATION OF STATES

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a) (mark the applicable check-boxes; at least one must be marked):

Regional Patent

- ☐ **AP** ARIPO Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, TZ United Republic of Tanzania, UG Uganda, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT
- ☐ **EA** Eurasian Patent: AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT
- ☒ **EP** European Patent: AT Austria, BE Belgium, CH and LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, DE Germany, DK Denmark, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, SE Sweden, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT
- ☐ **OA** OAPI Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)

National Patent (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line):

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> AE United Arab Emirates | <input type="checkbox"/> LR Liberia |
| <input type="checkbox"/> AL Albania | <input type="checkbox"/> LS Lesotho |
| <input type="checkbox"/> AM Armenia | <input type="checkbox"/> LT Lithuania |
| <input type="checkbox"/> AT Austria | <input type="checkbox"/> LU Luxembourg |
| <input checked="" type="checkbox"/> AU Australia | <input type="checkbox"/> LV Latvia |
| <input type="checkbox"/> AZ Azerbaijan | <input type="checkbox"/> MA Morocco |
| <input type="checkbox"/> BA Bosnia and Herzegovina | <input type="checkbox"/> MD Republic of Moldova |
| <input type="checkbox"/> BB Barbados | <input type="checkbox"/> MG Madagascar |
| <input type="checkbox"/> BG Bulgaria | <input type="checkbox"/> MK The former Yugoslav Republic of Macedonia |
| <input type="checkbox"/> BR Brazil | |
| <input type="checkbox"/> BY Belarus | <input type="checkbox"/> MN Mongolia |
| <input checked="" type="checkbox"/> CA Canada | <input type="checkbox"/> MW Malawi |
| <input type="checkbox"/> CH and LI Switzerland and Liechtenstein | <input type="checkbox"/> MX Mexico |
| <input checked="" type="checkbox"/> CN China | <input type="checkbox"/> NO Norway |
| <input type="checkbox"/> CR Costa Rica | <input type="checkbox"/> NZ New Zealand |
| <input type="checkbox"/> CU Cuba | <input type="checkbox"/> PL Poland |
| <input type="checkbox"/> CZ Czech Republic | <input type="checkbox"/> PT Portugal |
| <input type="checkbox"/> DE Germany | <input type="checkbox"/> RO Romania |
| <input type="checkbox"/> DK Denmark | <input type="checkbox"/> RU Russian Federation |
| <input type="checkbox"/> DM Dominica | <input type="checkbox"/> SD Sudan |
| <input type="checkbox"/> EE Estonia | <input type="checkbox"/> SE Sweden |
| <input type="checkbox"/> ES Spain | <input type="checkbox"/> SG Singapore |
| <input type="checkbox"/> FI Finland | <input type="checkbox"/> SI Slovenia |
| <input type="checkbox"/> GB United Kingdom | <input type="checkbox"/> SK Slovakia |
| <input type="checkbox"/> GD Grenada | <input type="checkbox"/> SL Sierra Leone |
| <input type="checkbox"/> GE Georgia | <input type="checkbox"/> TJ Tajikistan |
| <input type="checkbox"/> GH Ghana | <input type="checkbox"/> TM Turkmenistan |
| <input type="checkbox"/> GM Gambia | <input type="checkbox"/> TR Turkey |
| <input type="checkbox"/> HR Croatia | <input type="checkbox"/> TT Trinidad and Tobago |
| <input type="checkbox"/> HU Hungary | <input type="checkbox"/> TZ United Republic of Tanzania |
| <input type="checkbox"/> ID Indonesia | <input type="checkbox"/> UA Ukraine |
| <input type="checkbox"/> IL Israel | <input type="checkbox"/> UG Uganda |
| <input type="checkbox"/> IN India | <input checked="" type="checkbox"/> US United States of America |
| <input type="checkbox"/> IS Iceland | |
| <input checked="" type="checkbox"/> JP Japan | <input type="checkbox"/> UZ Uzbekistan |
| <input type="checkbox"/> KE Kenya | <input type="checkbox"/> VN Viet Nam |
| <input type="checkbox"/> KG Kyrgyzstan | <input type="checkbox"/> YU Yugoslavia |
| <input type="checkbox"/> KP Democratic People's Republic of Korea | <input type="checkbox"/> ZA South Africa |
| | <input type="checkbox"/> ZW Zimbabwe |
| <input checked="" type="checkbox"/> KR Republic of Korea | Check-boxes reserved for designating States which have become party to the PCT after issuance of this sheet: |
| <input type="checkbox"/> KZ Kazakhstan | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> LC Saint Lucia | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> LK Sri Lanka | |

Precautionary Designation Statement: In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all other designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) indicated in the Supplemental Box as being excluded from the scope of this statement. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. (Confirmation (including fees) must reach the receiving Office within the 15-month time limit.)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Box No. VI PRIORITY CLAIM		<input type="checkbox"/> Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.		
Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country	regional application: regional Office	international application: receiving Office
item (1) 06.07.99	Pat. Application No. 191,632/99	Japan		
item (2)				
item (3)				

☒ The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of the present international application is the receiving Office) identified above as item(s): (1)

* Where the earlier application is an ARIPO application, it is mandatory to indicate in the Supplemental Box at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)). See Supplemental Box.

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

<p>Choice of International Searching Authority (ISA) (if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):</p> <p>ISA / <u>JP</u></p>	<p>Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):</p> <p>Date (day/month/year) Number Country (or regional Office)</p>
--	---

Box No. VIII CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING

<p>This international application contains the following number of sheets:</p> <p>request : 5</p> <p>description (excluding sequence listing part) : 76</p> <p>claims : 4</p> <p>abstract : 1</p> <p>drawings : 0</p> <p>sequence listing part of description : 0</p> <p>Total number of sheets : 86</p>	<p>This international application is accompanied by the item(s) marked below:</p> <table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%;"> <p>1. <input checked="" type="checkbox"/> fee calculation sheet</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> patent revenue stamps</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> certificate of payment of fee</p> <p>2. <input checked="" type="checkbox"/> separate signed power of attorney</p> <p>3. <input type="checkbox"/> copy of general power of attorney</p> <p>4. <input type="checkbox"/> statement explaining lack of signature</p> </td> <td style="width: 50%;"> <p>5. <input type="checkbox"/> priority document(s) identified in Box No. VI as item(s):</p> <p>6. <input type="checkbox"/> translation of international application into (language):</p> <p>7. <input type="checkbox"/> separate indications concerning deposited microorganism or other biological material</p> <p>8. <input type="checkbox"/> nucleotide and/or amino acid sequence listing in computer readable form</p> <p>9. <input type="checkbox"/> other (specify):</p> </td> </tr> </table>	<p>1. <input checked="" type="checkbox"/> fee calculation sheet</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> patent revenue stamps</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> certificate of payment of fee</p> <p>2. <input checked="" type="checkbox"/> separate signed power of attorney</p> <p>3. <input type="checkbox"/> copy of general power of attorney</p> <p>4. <input type="checkbox"/> statement explaining lack of signature</p>	<p>5. <input type="checkbox"/> priority document(s) identified in Box No. VI as item(s):</p> <p>6. <input type="checkbox"/> translation of international application into (language):</p> <p>7. <input type="checkbox"/> separate indications concerning deposited microorganism or other biological material</p> <p>8. <input type="checkbox"/> nucleotide and/or amino acid sequence listing in computer readable form</p> <p>9. <input type="checkbox"/> other (specify):</p>
<p>1. <input checked="" type="checkbox"/> fee calculation sheet</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> patent revenue stamps</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> certificate of payment of fee</p> <p>2. <input checked="" type="checkbox"/> separate signed power of attorney</p> <p>3. <input type="checkbox"/> copy of general power of attorney</p> <p>4. <input type="checkbox"/> statement explaining lack of signature</p>	<p>5. <input type="checkbox"/> priority document(s) identified in Box No. VI as item(s):</p> <p>6. <input type="checkbox"/> translation of international application into (language):</p> <p>7. <input type="checkbox"/> separate indications concerning deposited microorganism or other biological material</p> <p>8. <input type="checkbox"/> nucleotide and/or amino acid sequence listing in computer readable form</p> <p>9. <input type="checkbox"/> other (specify):</p>		

Figure of the drawings which should accompany the abstract:	Language of filing of the international application: Japanese
---	--

Box No. IX SIGNATURE OF APPLICANT OR AGENT

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).

(6078) Heikichi ODAJIMA
patent attorney

(6314) Hideo FUKAURA
patent attorney

(7421) Yoji ESUMI
patent attorney

For receiving Office use only	
<p>1. Date of actual receipt of the purported international application:</p> <p>3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:</p> <p>4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):</p> <p>5. International Searching Authority (if two or more are competent): <u>ISA / JP</u></p>	<p>2. Drawings:</p> <p><input type="checkbox"/> received:</p> <p><input type="checkbox"/> not received:</p> <p>6. <input type="checkbox"/> Transmittal of search copy delayed until search fee is paid.</p>

For International Bureau use only
Date of receipt of the record copy by the International Bureau:

THIS PAGE BLANK (USPTO)

P C T

国際調査報告

(法 8 条、法施行規則第40、41条)
〔P C T 1 8 条、P C T 規則43、44〕

出願人又は代理人 の書類記号・K-65Teizo	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(P C T / I S A / 2 2 0) 及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 P C T / J P 0 0 / 0 4 4 2 7	国際出願日 (日.月.年) 0 4 . 0 7 . 0 0	優先日 (日.月.年) 0 6 . 0 7 . 9 9
出願人(氏名又は名称) 帝国臓器製薬株式会社		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(P C T 1 8 条)の規定に従い出願人に送付する。
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 3 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表

☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☐ 請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 第III欄に示されているように、法施行規則第47条(P C T 規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、

第 _____ 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。

☒ なし

☐ 出願人は図を示さなかった。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ C07C307/02, C07D213/30, 241/20, 249/08, 257/04, 261/10, 277/26, 317/54, 333/20, 333/38, A61K31/18, 31/36, A61K31/38, 31/41, 31/42, 31/426, 31/495, A61P15/00, 25/28, 35/00, 37/06, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ C07C307/02, C07D213/30, 241/20, 249/08, 257/04, 261/10, 277/26, 317/54, 333/20, 333/38, A61K31/18, 31/36, A61K31/38, 31/41, 31/42, 31/426, 31/495, A61P15/00, 25/28, 35/00, 37/06, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CA (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO, 97/32872, A1 (Imperial College of Science Technology and Medicine) 12.9月.1997 (12.09.97) & EP, 885211, A1 & JP, 2000-5061 61, A & US, 6011024, A	1-17
X	A. PUROHIT et al. "Recent advances in the development of steroid sulfatase inhibitors", J. Steroid Biochem. Mol. Biol., 1999, 第69巻, 第1-6号, p. 227-238	1-17
X	US, 5192785, A (A. H. Robins Co., Inc.) 9.3月.1993 (09.03.93) (ファミリーなし)	1-7

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

26.09.00

国際調査報告の発送日

17.10.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

前田 憲彦

4H

8318

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

THIS PAGE BLANK (USPTO)

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	Aparna KOLLI et al. "Development of (p-O-sulfamoyl)-N-alkanoyl-phenylalkyl amines as non-steroidal estrone sulfatase inhibitors", J. Steroid Biochem. Mol. Biol., 1999, 第68巻, 第1-2号, p.31-40	1-17
X	Guo-Hua CHU et al. "Synthesis and sulfatase inhibitory activities of (E)- and (Z)-4-hydroxytamoxifen sulfamates", Bioorg. Med. Chem. Lett., 1999, 第9巻, 第2号, p.141-144	1-17

THIS PAGE BLANK (USPTO)

REC'D 08 JUN 2001

WIPO

PCT

PCT

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)
[PCT36条及びPCT規則70]

出願人又は代理人 の書類記号 K-65Teizo	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知（様式PCT/ IPEA/416）を参照すること。		
国際出願番号 PCT/JPO0/04427	国際出願日 (日.月.年) 04.07.00	優先日 (日.月.年) 06.07.99	
国際特許分類 (IPC) Int. Cl ⁷ C07C307/02, C07D213/30, 241/20, 249/08, 257/04, 261/10, 277/26, 317/54, 333/20, 333/38, A61K31/18, 31/36, 31/38, 31/41, 31/42, 31/426, 31/495, A61P15/00, 25/28, 35/00, 37/06, 43/00			
出願人 (氏名又は名称) 帝国臓器製薬株式会社			

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条 (PCT36条) の規定に従い送付する。
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で <u>3</u> ページからなる。 <input type="checkbox"/> この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。 (PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照) この附属書類は、全部で _____ ページである。
3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。 I <input checked="" type="checkbox"/> 国際予備審査報告の基礎 II <input type="checkbox"/> 優先権 III <input type="checkbox"/> 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成 IV <input type="checkbox"/> 発明の単一性の欠如 V <input checked="" type="checkbox"/> PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明 VI <input type="checkbox"/> ある種の引用文献 VII <input type="checkbox"/> 国際出願の不備 VIII <input type="checkbox"/> 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 29.11.00	国際予備審査報告を作成した日 23.05.01		
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 前田 憲彦 印	4H	8318
電話番号 03-3581-1101		内線	3443

THIS PAGE BLANK (USPTO)

I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に
 応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。
 PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- ☐ 明細書 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
 明細書 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 明細書 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 請求の範囲 第 _____ 項、 出願時に提出されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 PCT19条の規定に基づき補正されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 図面 第 _____ ページ/図、 出願時に提出されたもの
 図面 第 _____ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 図面 第 _____ ページ/図、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性 (N)	請求の範囲	有
	請求の範囲 1-17	無
進歩性 (IS)	請求の範囲	有
	請求の範囲 1-17	無
産業上の利用可能性 (IA)	請求の範囲	有
	請求の範囲 1-17	無

2. 文献及び説明 (PCT規則70.7)

文献1. WO, 97/32872, A1 (Imperial College of Science Technology and Medicine) 12.9月.1997(12.09.97)

文献2. A. PUROHIT et al. "Recent advances in the development of steroid sulfatase inhibitors", J. Steroid Biochem. Mol. Biol., 1999, 第69巻, 第1-6号, p. 227-238

文献3. US, 5192785, A (A.H. Robins Co., Inc.) 9.3月.1993(09.03.93)

文献4. Aparna KOLLI et al. "Development of (p-O-sulfamoyl)-N-alkanoyl-phenylalkyl amines as non-steroidal estrone sulfatase inhibitors", J. Steroid Biochem. Mol. Biol., 1999, 第68巻, 第1-2号, p. 31-40

文献5. Guo-Hua CHU et al. "Synthesis and sulfatase inhibitory activities of (E)- and (Z)-4-hydroxytamoxifen sulfamates", Bioorg. Med. Chem. Lett., 1999, 第9巻, 第2号, p. 141-144

請求の範囲 1-7 について

国際調査報告で示した文献3により新規性を有しない。

文献3にはフェニルスルファメート誘導体が記載されている。

請求の範囲 1-17 について

国際調査報告で示した文献1, 2, 4, 5により新規性及び進歩性を有しない。

文献1, 2, 4, 5にはステロイドスルファターゼ阻害剤として有用なフェニルスルファメート誘導体が記載されている。また、これら誘導体の類似体を創製すること、および、ステロイドスルファターゼ阻害作用に基づく治療剤に用いることは当業者が容易になし得る。

THIS PAGE BLANK (USPTO)



P.B.5818 - Patentlaan 2
2280 HV Rijswijk (ZH)
☎ +31 70 340 2040
TX 31651 epo nl
FAX +31 70 340 3016

Europäisches
Patentamt

Zweigstelle
in Den Haag
Recherchen-
abteilung

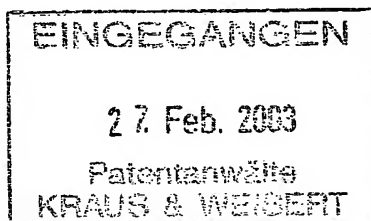
European
Patent Office

Branch at
The Hague
Search
division

Offic européen
des brevets

Département à
La Haye
Division de la
recherche

Albrecht, Thomas, Dr.
Kraus & Weisert,
Thomas-Wimmer-Ring 15
80539 München
ALLEMAGNE



Datum/Date

27.02.03

Zeichen/Ref./Réf.

12090/eg

Anmeldung Nr./Application No./Demande n°/Patent Nr./Patent No./Brevet n°.

00940936.8-2103-JP0004427

Anmelder/Applicant/Demandeur/Patentinhaber/Proprietor/Titulaire

Teikoku Hormone Mfg. Co., Ltd.

COMMUNICATION

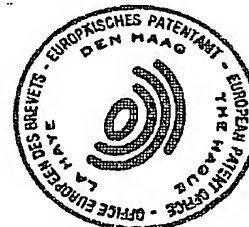
The European Patent Office herewith transmits as an enclosure the European search report for the above-mentioned European patent application.

If applicable, copies of the documents cited in the European search report are attached.

☒ Additional set(s) of copies of the documents cited in the European search report is (are) enclosed as well.

REFUND OF THE SEARCH FEE

If applicable under Article 10 Rules relating to fees, a separate communication from the Receiving Section on the refund of the search fee will be sent later.



THIS PAGE BLANK (USPTO)



European Patent
Office

**SUPPLEMENTARY
PARTIAL EUROPEAN SEARCH REPORT**

Application Number

which under Rule 45 of the European Patent Convention shall be considered, for the purposes of subsequent proceedings, as the European search report

EP 00 94 0936

DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document with indication, where appropriate, of relevant passages	Relevant to claim	CLASSIFICATION OF THE APPLICATION (Int.Cl.7)
X	US 3 082 238 A (DUNBAR JOSEPH E) 19 March 1963 (1963-03-19) * examples 9,13 *	1,3-7	C07C307/02 C07D213/30 C07D213/74 C07D213/82
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 005, no. 152 (C-073), 25 September 1981 (1981-09-25) -& JP 56 083467 A (HODOGAYA CHEM CO LTD), 8 July 1981 (1981-07-08) *compound 8* * abstract *	1,3-5,10	C07D239/42 C07D241/20 C07D277/24 C07D333/20 C07D333/38 C07D521/00 A61K31/18 A61K31/36 A61K31/38 A61K31/41 A61K31/42 A61K31/426 A61K31/495 A61P15/00
			TECHNICAL FIELDS SEARCHED (Int.Cl.7)
			C07C C07D A61K A61P
The supplementary search report has been based on the last set of claims valid and available at the start of the search.			
INCOMPLETE SEARCH			
The Search Division considers that the present application, or some or all of its claims, does/do not comply with the EPC to such an extent that a meaningful search into the state of the art cannot be carried out, or can only be carried out partially, for the following claims:			
Claims searched completely :			
Claims searched incompletely :			
Claims not searched :			
Reason for the limitation of the search:			
see sheet C			
Place of search		Date of completion of the search	Examiner
MUNICH		19 February 2003	Österle, C
CATEGORY OF CITED DOCUMENTS			
X : particularly relevant if taken alone Y : particularly relevant if combined with another document of the same category A : technological background O : non-written disclosure P : intermediate document			
T : theory or principle underlying the invention E : earlier patent document, but published on, or after the filing date D : document cited in the application L : document cited for other reasons & : member of the same patent family, corresponding document			

1

EPO FORM 1503 03.02 (P04C20)

THIS PAGE BLANK (USPTO)



DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			CLASSIFICATION OF THE APPLICATION (Int.CI.7)
Category	Citation of document with indication, where appropriate, of relevant passages	Relevant to claim	
			A61P25/28 A61P35/00 A61P37/06 A61P43/00
			TECHNICAL FIELDS SEARCHED (Int.CI.7)

THIS PAGE BLANK (USPTO)



Although claims 15 and 16 are directed to a method of treatment of the human/animal body (Article 52(4) EPC), the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Claim(s) searched completely:
1-17

Reason for the limitation of the search (non-patentable invention(s)):

Article 52 (4) EPC - Method for treatment of the human or animal body by therapy

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**ANNEX TO THE EUROPEAN SEARCH REPORT
ON EUROPEAN PATENT APPLICATION NO.**

EP 00 94 0936

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned European search report.
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

19-02-2003

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 3082238	A	19-03-1963	NONE	
JP 56083467	A	08-07-1981	JP 1416150 C	10-12-1987
			JP 62023748 B	25-05-1987

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001 年 1 月 11 日 (11.01.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/02349 A1

(51) 国際特許分類¹: C07C 307/02, C07D 213/30, 241/20, 249/08, 257/04, 261/10, 277/26, 317/54, 333/20, 333/38, A61K 31/18, 31/36, 31/38, 31/41, 31/42, 31/426, 31/495, A61P 15/00, 25/28, 35/00, 37/06, 43/00

(21) 国際出願番号:

PCT/JP00/04427

(22) 国際出願日:

2000 年 7 月 4 日 (04.07.2000)

(25) 国際出願の言語:

日本語

(26) 国際公開の言語:

日本語

(30) 優先権データ:

特願平 11/191632 1999 年 7 月 6 日 (06.07.1999) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 帝國臓器製薬株式会社 (TEIKOKU HORMONE MFG. CO., LTD.) [JP/JP]; 〒107-8522 東京都港区赤坂二丁目 5 番 1 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 小泉直之 (KOIZUMI, Naoyuki) [JP/JP]; 〒228-0811 神奈川県相模原市東林間 8-8-3 Kanagawa (JP). 岡田 亮 (OKADA, Makoto) [JP/JP]; 〒206-0811 東京都稲城市押立 1088 ガーデンハウス 101 Tokyo (JP). 岩下茂樹

(IWASHITA, Shigeki) [JP/JP]; 〒211-0053 神奈川県川崎市中原区上小田中 5-14-6-34 Kanagawa (JP). 竹川 恵弘 (TAKEGAWA, Shigehiro) [JP/JP]; 〒211-0041 神奈川県川崎市中原区下小田中 2-10-32-401 Kanagawa (JP). 中川隆義 (NAKAGAWA, Takayoshi) [JP/JP]; 〒251-0037 神奈川県藤沢市鵠沼海岸 4-19-23 Kanagawa (JP). 高橋洋夫 (TAKAHASHI, Hiroo) [JP/JP]; 〒229-0026 神奈川県相模原市陽光台 4-4-10 Kanagawa (JP). 藤井智仁 (FUJII, Tomohito) [JP/JP]; 〒211-0053 神奈川県川崎市中原区上小田中 5-14-6-21 Kanagawa (JP).

(74) 代理人: 小田島平吉, 外 (ODAJIMA, Heikichi et al.); 〒107-0052 東京都港区赤坂 1 丁目 9 番 15 号 日本自転車会館 小田島特許事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AU, CA, CN, JP, KR, US.

(84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

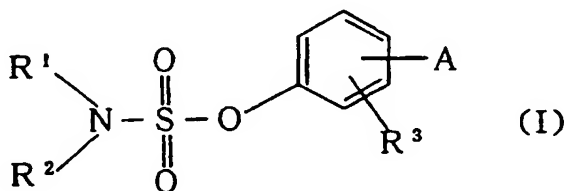
添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PHENYL SULFAMATE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: フェニルスルファメート誘導体



(57) Abstract: Phenyl sulfamate derivatives of general formula (I) or salts thereof, exhibiting an excellent steroid sulfatase inhibitory activity and being therefore effective in the prevention or treatment of diseases related to steroids including estrogen, e.g., mammary carcinoma, carcinoma of uterine body, endometrial hyperplasia, sterility, endometriosis, adenomyosis of uterus, autoimmune diseases, dementia, Alzheimer's disease and so on, wherein R¹ and R² are each independently hydrogen or lower alkyl; R³ is hydrogen, halogeno, lower alkyl, -OSO₂NR¹R², lower

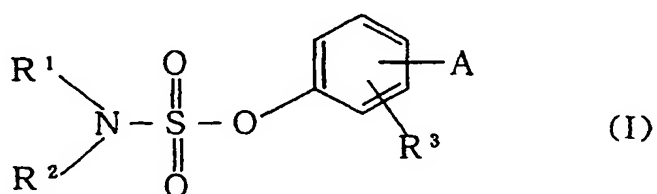
alkanoylamino, nitro, or cyano; and A is substituted or unsubstituted phenyl, -X-NR⁴R⁵, or the like.

[続葉有]

WO 01/02349 A1



(57) 要約:



式中、

R^1 及び R^2 はそれぞれ独立に水素原子又は低級アルキル基を表わし、

R^3 は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、 $-\text{OSO}_2\text{NR}^1$

R^2 、低級アルカノイルアミノ基、ニトロ基又はシアノ基を表わし、

A は置換もしくは未置換のフェニル基、式 $-\text{X}-\text{NR}^4\text{R}^5$ の基等を表わす、

で示されるフェニルスルファメート誘導体又はその塩は優れたステロイドスルファターゼ阻害作用を有しており、エストロゲン等のステロイド類が関与する疾病、例えば乳癌、子宮体癌、子宮内膜増殖症、不妊症、子宮内膜症、子宮腺筋症、自己免疫疾患、痴呆症、アルツハイマー病等の予防又は処置において有用である。

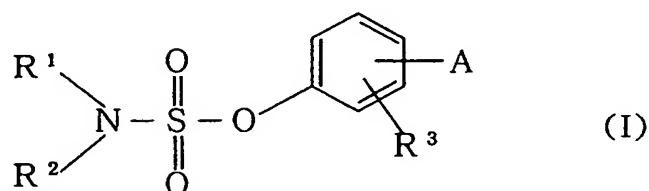
明 細 書

フェニルスルファメート誘導体

技術分野

本発明は新規なフェニルスルファメート誘導体又はその塩に関し、さらに詳し

くは式



10

式中、

15

20

25

R^1 及び R^2 はそれぞれ独立に水素原子又は低級アルキル基を表わし、
 R^3 は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、 $-OSO_2NR^1$
 R^2 、低級アルカノイルアミノ基、ニトロ基又はシアノ基を表わし、
 Aは置換もしくは未置換のフェニル基；ナフチル基；ピリジル基；
 2-置換-チアゾール-4-イル基；3-置換-イソキサゾール-
 5-イル基；1-シアノ-2-（置換もしくは未置換のフェニル）
 ビニル基；2-シアノ-2-（置換もしくは未置換のフェニル）ビ
 ニル基；又は式 $-X-NR^4R^5$ の基を表わし（ここで、XはCO又
 は CH_2 を表わし、 R^4 は水素原子；低級アルキル基；置換もしくは
 未置換のフェニル基；低級アルカノイル基；置換もしくは未置換の
 フェニルカルボニル基；ヘテロアリールカルボニル基；低級アルキ
 ルスルホニル基；スルファモイル基；低級アルカノイルアミノ基；
 ジ低級アルキルアミノ基；ヘテロアリール基；ヘテロアリール置換
 低級アルキル基又は置換もしくは未置換のフェニルメチル基を表わ
 し、 R^5 は水素原子；置換もしくは未置換のフェニル基又は置換も
 しくは未置換のフェニルカルボニル基を表わす、ただし、
 ①XがCOを表わす場合には、 R^4 は低級アルカノイル基；置換も
 しくは未置換のフェニルカルボニル基；ヘテロアリールカルボニル
 基；低級アルキルスルホニル基又はスルファモイル基以外の基を表

わし、且つ R^5 は置換もしくは未置換のフェニルカルボニル基以外の基を表わし、

② R^4 が低級アルカノイル基；置換もしくは未置換のフェニルカルボニル基；ヘテロアリールカルボニル基；低級アルキルスルホニル基又はスルファモイル基を表わす場合には、 X は CH_2 を表わし、
5 且つ R^5 は置換もしくは未置換のフェニルカルボニル基以外の基を表わし、

③ R^5 が置換もしくは未置換のフェニルカルボニル基を表わす場合には、 X は CH_2 を表わし、且つ R^4 は低級アルカノイル基；置換もしくは未置換のフェニルカルボニル基；ヘテロアリールカルボニル基；低級アルキルスルホニル基又はスルファモイル基以外の基を表わす）、或いは、
10

R^3 と A とはそれらが結合しているフェニル基と一緒にあってフルオレン-2-イル基又は9-オキソフルオレン-2-イル基を表わす、
15

ただし、 R^3 が水素原子を表わす場合、 A は未置換のフェニル基を表わすことはない、

で示されるフェニルスルファメート誘導体又はその塩に関する。

背景技術

20 デヒドロエピアンドロステロンスルフェート、コレステロールスルフェート、エストロンスルフェート等のステロイド類のスルフェートは、ヒト体内のステロイド代謝における中間生成物であり、例えば、エストロンスルフェートは、生体内に存在するステロイドスルファターゼにより加水分解されて遊離型のエストロンに変化する。エストロンは、生体内で更に、 17β -ヒドロキシステロイドデ
25 ヒドロゲナーゼにより可逆的にエストラジオールに変化することが知られている。かかるステロイド代謝により生成されるエストロンやエストラジオール等のエストロゲン類は、乳癌、子宮癌、卵巣癌、子宮内膜症、子宮腺筋症、乳腺症等の疾病と深い関係があると考えられている。

従って、ステロイドスルファターゼの作用を効果的に阻害することができれば、

エストロゲン等のステロイド類が関与する疾病の治療に有効であろうと考えられ、この考えに沿って、ステロイドスルファターゼ阻害作用を示すいくつかのステロイド性化合物、例えば、代表化合物としてエストロン-3-スルファメート (EMATE) が提案されている (特表平7-501515号公報参照)。

- 5 しかし、EMATEは強力なステロイドスルファターゼ阻害作用を示す一方、エストロゲン作用も強く、エストロゲン類が関与する疾病の治療薬としては不適当な化合物である。

- また、ステロイドスルファターゼ阻害作用を有する非ステロイド性の化合物として、ある種のクマリン誘導体、例えば、4-メチルクマリン-7-スルファメート (COUMATE) が提案されている (J. Med. Chem., Vol. 37, 219(1994)参照)。さらに、ある種のフェニルスルファメート誘導体、例えば、4-(2-ミリストイルアミノエチル) フェニル スルファメート (DU-14) も提案されている (J. Med. Chem., Vol. 39, 1349(1996)参照)。その他に、特定のリングシステムとスルファモイルオキシ基を持つステロイドスルファターゼ阻害剤が知られている (アメリカ特許第6011024号明細書及びPCT国際公開WO2000/18397パンフレット参照)
- 10
- 15

しかし、これらCOUMATEやDU-14等の非ステロイド性の化合物は、副作用としてのエストロゲン作用は示さないものの、主作用であるステロイドスルファターゼ阻害作用が弱く、未だ満足のいく化合物ではない。

- 20 なお、特開平3-47162号公報及びアメリカ特許第5192785号明細書には、ある種のスルファメート化合物が開示されており、それらの化合物が慢性関節炎、骨粗鬆症、緑内障等の治療剤として有用である旨記載されているが、ステロイドスルファターゼ阻害作用については何ら記載も示唆もされていない。

- 本発明者らは、フェニル基が特定の置換基、例えば、置換もしくは未置換のフェニル基、N-置換アミノメチル基、N-置換カルバモイル基等で置換された新規なフェニルスルファメート誘導体又はその塩が、優れたステロイドスルファターゼ阻害作用を示し、しかも副作用としてのエストロゲン作用は示さないことを見出した。
- 25

しかして、本発明は、前記式 (I) で示されるフェニルスルファメート誘導体

又はその塩を提供するものである。

発明の開示

本明細書において、「低級」なる語は、この語が付された基又は化合物の炭素原子数が6個以下、好ましくは4個以下であることを意味する。

- 5 しかして、「低級アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ヘキシル基等が挙げられ、「低級アルコキシ基」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*n*-ヘキシルオキシ基等を挙げることができる。また、「低級アルキレンジオキシ基」としては、例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、トリメチレンジオキシ基等を挙げることができ、「低級アルカノイル基」としては、例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル基等を挙げることができる。
- 10

- 「低級アルカノイルアミノ基」は、上記のような「低級アルカノイル基」で置換されたアミノ基であり、例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ基等を挙げることができ、「ジ低級アルキルアミノ基」は、上記のような「低級アルキル基」でジ置換されたアミノ基であり、例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ基等を挙げることができ、また、「低級アルキルスルホニル基」は、上記のような「低級アルキル基」で置換されたスルホニル基であり、例えば、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基等を挙げることができる。
- 15
- 20

- 「 $-OSO_2NR^1R^2$ 」は、N原子が場合により上記のような「低級アルキル基」でモノーもしくはジ置換されていてもよいスルファモイルオキシ基を意味し、例えば、未置換のスルファモイルオキシ基の他に、*N*-メチルスルファモイルオキシ、*N*, *N*-ジメチルスルファモイルオキシ、*N*, *N*-ジエチルスルファモイルオキシ基等を挙げることができる。
- 25

「 $-NH SO_2NR^1R^2$ 」は、N原子が場合により上記のような「低級アルキル基」でモノーもしくはジ置換されていてもよいスルファモイルアミノ基を意味し、例えば、未置換のスルファモイルアミノ基の他に、*N*-メチルスルファモ

イルアミノ、N, N-ジメチルスルファモイルアミノ、N, N-ジエチルスルファモイルアミノ基等を挙げることができる。

「有機スルホニルオキシ基」は、有機スルホン酸からヒドロキシ原子団(OH)を除いた残基である「有機スルホニル基」で置換されたヒドロキシ基であり、好ましくはメタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、ベンゼン
5 スルホニルオキシ基等が挙げられ、「有機スルホニルアミノ基」は、上記のような「有機スルホニル基」で置換されたアミノ基であり、好ましくはメタンスルホニルアミノ基、p-トルエンスルホニルアミノ基、ベンゼンスルホニルアミノ基等が挙げられる。

10 「アラルキル基」は、フェニル基、ナフチル基等の単環式もしくは多環式アリール基で置換されたアルキル基であり、好ましくはアリール置換低級アルキル基、例えばベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、1-フェニルプロピル基等が挙げられる。

A、R⁴及びR⁵の定義において用いられる「置換もしくは未置換のフェニル基」
15 におけるフェニル基上の置換基としては、例えば、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲン置換低級アルキル基、シアノ置換低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、低級アルカノイルオキシ基、スルファモイルオキシ基、N-低級アルキルスルファモイルオキシ基、N, N-ジ(低級アルキル)スルファモイルオキシ基、有機スルホニルオキシ基、アミノ
20 基、低級アルキルアミノ基、ジ(低級アルキル)アミノ基、低級アルカノイルアミノ基、スルファモイルオキシ基、N-低級アルキルスルファモイルオキシ基、N, N-ジ(低級アルキル)スルファモイルオキシ基、有機スルホニルアミノ基、アラルキルオキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイルチオ基、ニトロ基、シア
25 ノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基等が挙げられ、該フェニル基はこれらの基から選ばれる1~3個の置換基で置換されていることができる。置換フェニル基の中で特に好適なものとしては、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲン置換低級アルキル基、シアノ置換低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、-OSO₂NR¹R²、有機スルホニルオキシ基、ア

ミノ基、低級アルカノイルアミノ基、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$ 、有機スルホニルアミノ基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基及び低級アルコキシカルボニル基から選ばれる1又は2個の置換基で置換されているフェニル基を挙げることができる。

- 5 また、 R^4 及び R^5 の定義において用いられる「置換もしくは未置換のフェニルカルボニル基」におけるフェニル基上の置換基としては、上記「置換もしくは未置換のフェニル基」において述べたのと同様な置換基が挙げられ、該フェニル基はこれらから選ばれる1～3個の置換基で置換されていることができる。置換フェニルカルボニル基の中で特に好適なものとしては、フェニル基がハロゲン原子、
10 低級アルキル基、低級アルコキシ基、スルファモイルオキシ基、ニトロ基及びシアノ基から選ばれる1又は2個の置換基で置換されているフェニルカルボニル基を挙げることができる。

- 更に、 R^4 の定義において用いられる「置換もしくは未置換のフェニルメチル基」における置換基も、上記「置換もしくは未置換のフェニル基」において述べたのと同様な置換基が挙げられ、該フェニル基はこれらから選ばれる1～3個の
15 置換基で置換されていることができる。置換フェニルメチル基の中で特に好適なものとしては、フェニル基がハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、スルファモイルオキシ基、ニトロ基及びシアノ基から選ばれる1又は2個の置換基で置換されているフェニルメチル基を挙げることができる。

- 20 Aの定義において用いられる「2-置換-チアゾール-4-イル基又は3-置換-イソキサゾール-5-イル基」における置換基としては、例えば、低級アルキル基、ニトロ基、シアノ基等を挙げることができる。

- R^4 の定義における「ヘテロアリールカルボニル基」、「ヘテロアリール基」及び「ヘテロアリール置換低級アルキル基」において用いられる「ヘテロアリール(基)」なる用語は、窒素、酸素及び硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1～
25 4個含有し且つ一つの環が5～7員環である単環式もしくは多環式の不飽和複素環式基を意味し、該複素環は芳香族炭化水素環と縮合環を形成していてもよい。そのようなヘテロアリール基の中で好ましいものとしては、窒素、酸素及び硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1～3個含有する5もしくは6員の単環式ヘテロ

アリール基を挙げることができる。

しかして、これらの「ヘテロアリール基」としては、例えば、ピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピラニル、
5 ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、アゼピニル、プリニル、ナフチリジニル、プテリジニル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリル、イソキノリル、クロメニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、カルバゾリル、フェナントリジニル、アクリジニル、ジベンズ
10 アゼピニル基等を挙げることができる。

なお、Aが式 $-X-NR^4R^5$ の基を表わす場合において、X、 R^4 及び／又は R^5 が該式中のN原子に直接結合する $-CO-$ 部分又は $-SO_2-$ 部分を有する場合、該基はそれらの部分を1個より多く含有すべきではない。従って、式 $-X-NR^4R^5$ の基において、①XがCOを表わす場合には、 R^4 は低級アルカノイル基；置換もしくは未置換のフェニルカルボニル基；ヘテロアリールカルボニル基；低級アルキルスルホニル基又はスルファモイル基以外の基を表わし、且つ R^5 は置換もしくは未置換のフェニルカルボニル基以外の基を表わし、② R^4 が低級アルカノイル基；置換もしくは未置換のフェニルカルボニル基；ヘテロアリールカルボニル基；低級アルキルスルホニル基又はスルファモイル基を表わす場合には、Xは CH_2 を表わし、且つ R^5 は置換もしくは未置換のフェニルカルボニル基以外の基を表わし、そして、③ R^5 が置換もしくは未置換のフェニルカルボニル基を表わす場合には、Xは CH_2 を表わし、且つ R^4 は低級アルカノイル基；置換もしくは未置換のフェニルカルボニル基；ヘテロアリールカルボニル基；低級アルキルスルホニル基又はスルファモイル基以外の基を表わすものとする。

さらに、「ハロゲン原子」には、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素原子が包含される。

本発明において好ましい一群の化合物は、 R^1 及び R^2 が共に水素原子を表わす場合の式(I)の化合物である。

本発明において好ましい別の一群の化合物は、 R^3 が水素原子又はハロゲン原

子を表わす場合の式 (I) の化合物である。

本発明において好ましい別の一群の化合物は、A が 4 一位に置換している場合の式 (I) の化合物である。

本発明において好ましい別の一群の化合物は、A が置換フェニル基又は式 $-X-NR^4R^5$ の基を表わす場合の式 (I) の化合物である。

本発明において好ましい別の一群の化合物は、A に対して定義された置換フェニル基が、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲン置換低級アルキル基、シアノ置換低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、 $-OSO_2NR^1R^2$ 、有機スルホンルオキシ基、アミノ基、低級アルカノイルアミノ基、 $-OSO_2NR^1R^2$ 、有機スルホンルアミノ基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基及び低級アルコキシカルボニル基から選ばれる 1 又は 2 個の置換基で置換されているフェニル基を表わす場合の式 (I) の化合物である。

本発明において好ましい別の一群の化合物は、A に対して定義された置換フェニル基における置換基の置換位置がフェニル基の 2 ー及び／又は 4 一位である場合の式 (I) の化合物である。

本発明において好ましい別の一群の化合物は、A が式 $-X-NR^4R^5$ の基であり且つ R^4 が水素原子、低級アルキル基又はヘテロアリール基を表わす場合の式 (I) の化合物である。

本発明において好ましい別の一群の化合物は、 R^4 に対して定義されたヘテロアリール基が、窒素原子を 1 ～ 3 個含有する 5 もしくは 6 員の単環式ヘテロアリール基を表わす場合の式 (I) の化合物である。

本発明において好ましいさらに別の一群の化合物は、 R^5 が置換フェニル基、例えば、ヒドロキシ基、低級アルカノイルオキシ基、 $-OSO_2NR^1R^2$ 、ニトロ基及びシアノ基から選ばれる 1 又は 2 個の置換基で置換されているフェニル基を表わす場合の式 (I) の化合物である。

本発明により提供される前記式 (I) の化合物の代表例としては、後記実施例に掲げるものの他に次のものを挙げることができる。

2' - ニトロビフェニル - 4 - イル N - メチルスルファメート、

2' - シアノビフェニル - 4 - イル N, N - ジメチルスルファメート、

- 4' - ニトロビフェニル - 4 - イル N, N - ジメチルスルファメート、
 4 - [N - (4 - シアノフェニル) - N - (1, 2, 4 - トリアゾール - 4 -
 イル) アミノメチル] フェニル N, N - ジメチルスルファメート、
 2' - ブロモビフェニル - 4 - イル スルファメート、
 5 4' - メチルビフェニル - 4 - イル スルファメート、
 4' - ヒドロキシビフェニル - 4 - イル スルファメート、
 3' , 4' - メチレンジオキシビフェニル - 4 - イル スルファメート、
 4' - スルファモイルオキシビフェニル - 4 - イル アセテート、
 ビフェニル - 4, 4' - ジイル 4 - (N, N - ジメチルスルファメート)
 10 4' - スルファメート、
 4' - アミノビフェニル - 4 - イル スルファメート、
 4' - アセチルアミノビフェニル - 4 - イル スルファメート、
 4' - ジメチルアミノビフェニル - 4 - イル スルファメート、
 4' - スルファモイルオキシビフェニル - 4 - カルボン酸、
 15 4' - メチルチオビフェニル - 4 - イル スルファメート、
 2' - シアノビフェニル - 4, 4' - ジイル ジスルファメート、
 2' - シアノ - 4' - トリフルオロメチルビフェニル - 4 - イル スルファメ
 ート、
 メチル 2' - シアノ - 4' - スルファモイルオキシ - 4 - ビフェニルカルボ
 20 キシレート、
 2' - シアノ - 4' - シアノメチルビフェニル - 4 - イル スルファメート、
 4 - シアノビフェニル - 2, 4' - ジイル ジスルファメート、
 ビフェニル - 2, 4, 4' - トリイル トリスルファメート、
 3 - クロロ - 2' - シアノビフェニル - 4 - イル スルファメート、
 25 3 - クロロ - 4' - ニトロビフェニル - 4 - イル スルファメート、
 3 - クロロビフェニル - 4, 4' - ジイル ジスルファメート、
 3 - クロロ - 2' - シアノ - 4' - ニトロビフェニル - 4 - イル スルファ
 メート、
 2 - メチル - 2' - ニトロビフェニル - 4 - イル スルファメート、

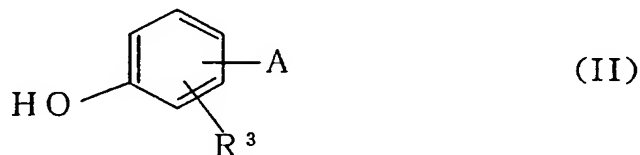
- 2' -シアノ - 2, 4' -ジニトロビフェニル-4-イル スルファメート、
 2-ニトロビフェニル-4, 4' -ジイル ジスルファメート、
 2, 4' -ジシアノビフェニル-4-イル スルファメート、
 4- (2-ピリジル) フェニル スルファメート、
 5 4- (2-シアノチアゾール-4-イル) フェニル スルファメート、
 4- (3-メチルイソキサゾール-5-イル) フェニル スルファメート、
 4- [N- (4-スルファモイルオキシフェニル) アミノメチル] フェニル
 スルファメート、
 メチル 4- [N- (4-スルファモイルオキシベンゾイル) アミノ] ベンゾ
 10 アート、
 4- [N- (4-ブロモフェニル) カルバモイル] フェニル スルファメート、
 4- [N- (4-トリフルオロメチルフェニル) カルバモイル] フェニル ス
 ルファメート、
 4- [N- (4-ニトロフェニル) カルバモイル] フェニル スルファメート、
 15 4- [N- (4-シアノメチルフェニル) カルバモイル] フェニル スルファ
 メート、
 4- [N- (2-シアノ-4-ニトロフェニル) カルバモイル] フェニル ス
 ルファメート、
 4- [N-エチル-N- (4-スルファモイルオキシフェニル) アミノメチル]
 20 フェニル スルファメート、
 4- [N- (4-シアノフェニル) -N- (4-スルファモイルオキシフェニ
 ル) カルバモイル] フェニル スルファメート、
 4- [N, N-ジ (4-スルファモイルオキシフェニル) カルバモイル] フェ
 ニル スルファメート、
 25 4- [N-アセチル-N- (4-シアノフェニル) アミノメチル] フェニル
 スルファメート、
 4- [N-ベンゾイル-N- (4-スルファモイルオキシベンジル) アミノ]
 フェニル スルファメート、
 4- (スルファモイルアミノメチル) フェニル スルファメート、

- 4- [N'-アセチル-N-(4-スルファモイルオキシフェニル) ヒドラジノカルボニル] フェニル スルファメート、
- 4- (N', N'-ジメチル-N-フェニルヒドラジノカルボニル) フェニル スルファメート、
- 5 4- [N-(4-スルファモイルオキシフェニル)-N-(1, 2, 4-トリアゾール-4-イル) カルバモイル] フェニル スルファメート、
- 4- [N-(2-ニトロフェニル)-N-(1, 2, 4-トリアゾール-4-イル) カルバモイル] フェニル スルファメート、
- 4- [N-(4-ニトロフェニル)-N-(1, 2, 4-トリアゾール-4-イル) アミノメチル] フェニル スルファメート、
- 10 4- [N-(2-シアノフェニル)-N-(1, 2, 4-トリアゾール-4-イル) アミノメチル] フェニル スルファメート、
- 4- [N-(4-シアノフェニル)-N-(ピラゾール-1-イル) アミノメチル] フェニル スルファメート、
- 15 4- [N-(4-シアノフェニル)-N-(イミダゾール-1-イル) アミノメチル] フェニル スルファメート、
- 4- [N-(4-シアノフェニル)-N-(テトラゾール-1-イル) アミノメチル] フェニル スルファメート、
- 4- [N-ベンゾイル-N-エチルアミノメチル] フェニル スルファメート、
- 20 2-クロロ-4- [N-(4-シアノフェニル)-N-(1, 2, 4-トリアゾール-4-イル) アミノメチル] フェニル スルファメート、
- 4- [N-(4-シアノフェニル)-N-(1, 2, 4-トリアゾール-4-イル) アミノメチル]-3-ニトロフェニル スルファメート、
- 2'-シアノビフェニル-3-イル スルファメート、
- 25 ビフェニル-3, 4'-ジイル ジスルファメート、
- 2'-シアノ-4'-ニトロビフェニル-3-イル スルファメート等。

本発明の式(I)の化合物は、また、置換基Aの種類に応じて場合により塩を形成することができ、その塩の例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸との塩；酢酸、蔞酸、クエン酸、乳酸、酒石酸、p-ト

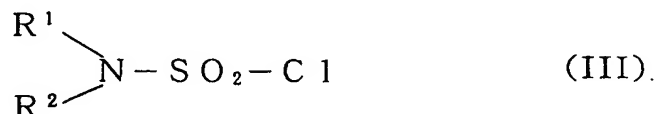
ルエンスルホン酸等の有機酸との塩；ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、ピロリジン、モルホリン、ピリジン等の有機塩基との塩；アンモニウム塩等が挙げられ、中でも製薬学的に許容する塩が好ましい。

本発明によれば、前記式（I）の化合物は、例えば、式



10

式中、A及びR³は前記の意味を有する、
のフェノール誘導体を、式



15

式中、R¹及びR²は前記の意味を有する、
のアミドスルホン酸クロリドと反応させることにより製造することができる。

反応は、一般に不活性溶媒中、例えば、N，N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類；ジクロロメタン、ジクロロエタン等のハロゲン化アルキル類；ピリジン等の有機塩基類等の中で、必要に応じて、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、カリウムブトキシド、水酸化カリウム、リン酸カリウム等のアルカリ類、又はトリエチルアミン、2，6-ジ-tert-ブチル-4-メチルピリジン等の有機塩基類の存在下に、-20℃乃至反応混合物の還流温度、好ましくは0℃乃至室温の範囲内の温度で行うことができる。

式（I I）の化合物に対する式（I I I）のアミドスルホン酸クロリドの使用割合は特に制限されるものではないが、一般には、式（I I）の化合物1モル当たりアミドスルホン酸クロリドを少なくとも1モル、好ましくは1.1～2.0モル、さらに好ましくは2～10モル程度用いることができる。また、上記アルカリは式（I I）の化合物1モル当たり約2～約10モルの範囲内で用いるのが適

当である。

また、前記式 (I) において、 R^1 及び R^2 が共に水素原子を表わす場合の化合物は、前記式 (I I) のフェノール誘導体をクロロスルホニルイソシアネートと反応させ、次いで水で処理することにより製造することもできる。

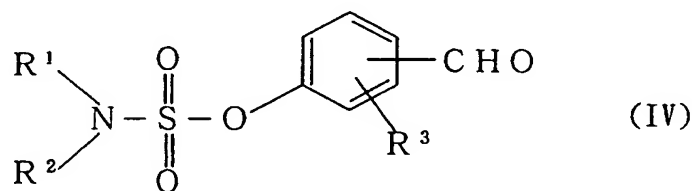
- 5 前記式 (I I) のフェノール誘導体とクロロスルホニルイソシアネートとの反応は、一般に不活性溶媒中、例えば、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等のハロゲン化芳香族炭化水素類；アセトニトリル等の中で、 50°C 乃至反応混合物の還流温度、好ましくは 80°C 乃至反応混合物の還流温度の範囲内の温度で行うことができる。

- 10 式 (I I) のフェノール誘導体に対するクロロスルホニルイソシアネートの使用割合は特に制限されるものではないが、一般には、式 (I I) の化合物 1 モル当たりクロロスルホニルイソシアネートを少なくとも 1 モル、好ましくは 1.01 ~ 2 モル程度用いることができる。

- 15 次いで行なわれる水による処理は、通常、上記反応により生成する反応混合物に水を添加することにより容易に行なうことができる。

また、前記式 (I) において、 X が CH_2 を表わし、 R^5 が水素原子を表わし、且つ R^4 が低級アルカノイル基；置換もしくは未置換のフェニルカルボニル基；ヘテロアリアルカルボニル基；低級アルキルスルホニル基；又はスルファモイル基以外の基を表わす場合の化合物は、例えば、式

20



- 25 式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は前記の意味を有する、
のアルデヒド化合物を、式



式中、 R^{41} は水素原子；低級アルキル基；置換もしくは未置換のフェニル基；低級アルカノイルアミノ基；ジ低級アルキルアミノ基；ヘテロアリアル基；ヘテロアリアル置換低級アルキル基；又は置換も

しくは未置換のフェニルメチル基を表わす、
のアミノ化合物と反応させ、生成する Schiff 塩基を還元することによっても製造
することができる。

上記式 (I V) のアルデヒド化合物と式 (V) のアミノ化合物との反応は、一
5 般に、溶媒の不在下又は水；メタノール、エタノール等のアルコール類；ジエチ
ルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサン等のエーテル
類；酢酸、プロピオン酸等のアルカン酸類；ジメチルホルムアミド、ジメチルア
セトアミド等のアミド類等の溶媒中で、0℃乃至反応混合物の還流温度、好まし
くは室温乃至 100℃の範囲内の温度で行うことができる。

10 式 (I V) のアルデヒド化合物に対する式 (V) のアミノ化合物の使用割合は
特に制限されるものではないが、一般には、式 (I V) の化合物 1 モル当たり式
(V) のアミノ化合物を少なくとも 1 モル、好ましくは 1.1～20 モル、さら
に好ましくは 2～10 モル程度用いることができる。

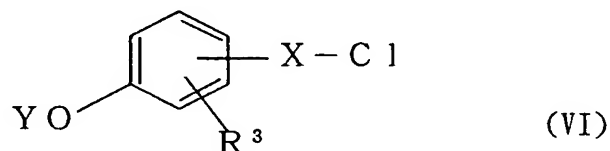
Schiff 塩基の還元は、通常、生成した Schiff 塩基を含む反応混合物に、水素化
15 ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム等の錯金属水素化物を加え、
0℃乃至室温程度の反応温度で反応させることにより容易に行なうことができる。
かくして、本発明が目的とする前記式 (I) の化合物が生成する。

前記反応において、出発原料として使用される前記式 (I I) の化合物のうち、
A が置換もしくは未置換のフェニル基；ナフチル基；ピリジル基；4-置換-チ
20 アゾール-2-イル基；3-置換-イソキサゾール-5-イル基；1-シアノ-
2-（置換もしくは未置換のフェニル）ビニル基；又は 2-シアノ-2-（置換
もしくは未置換のフェニル）ビニル基を表わす場合の化合物は、その大部分は従
来の文献に記載されている既知の化合物であるが、新規な化合物である場合には、
既知化合物と同様な方法、例えば、A が置換フェニル基を表わす場合の式 (I I)
25 の化合物は、置換フェニルハライド化合物を 4-メトキシフェニルホウ酸化合物
と反応させ、これにより生成する置換アニソール化合物のヒドロキシ保護基（メ
チル基）を三臭化ホウ素、塩化アルミニウム等のルイス酸又は臭化水素酸等の酸
で離脱させることにより容易に製造することができる。なお、反応条件等の詳細
は後記製造例 1 及び 2 を参照されたい。

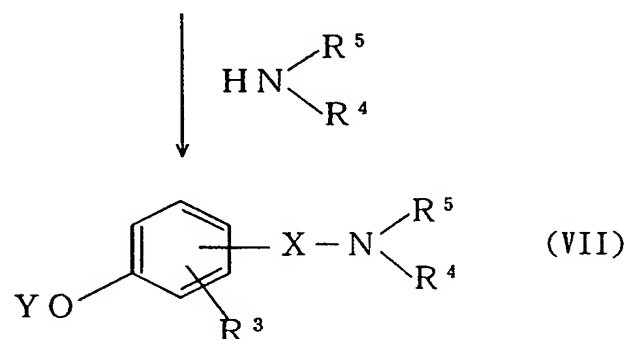
一方、前記式 (I I) の化合物のうち、A が $-X-NR^4R^5$ を表わす場合の化合物は、その大部分は従来の文献に未載の新規な化合物であり、例えば、置換基 R^5 の種類に応じて、下記反応式 1 又は 2 に示すルートに従って製造することができる。なお、反応条件等の詳細は後記製造例 7~11、14、20、22、23、25、28、29、31、34、35、38、47 及び 52 を参照されたい。
 R^5 が水素原子又は置換もしくは未置換のフェニル基を表わす場合：

反 応 式 1

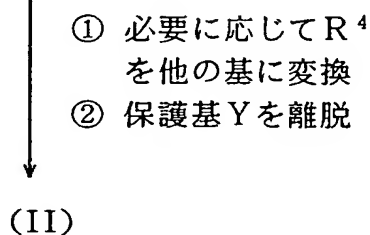
10



15



20

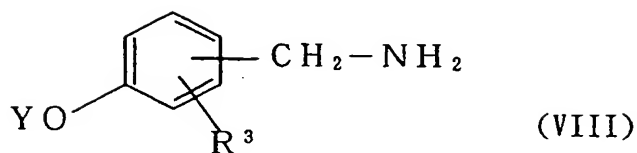


25

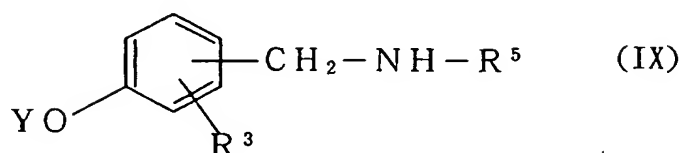
上記各式中、Y はヒドロキシ保護基を表わし、X、 R^3 、 R^4 及び R^5 は前記の意味を有する。

R^5 が置換もしくは未置換のフェニルカルボニル基を表わす場合：

反 応 式 2



↓ C 1 - R⁵



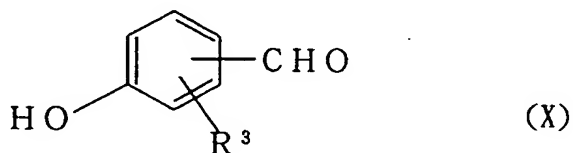
- ↓
- ① 必要に応じて水素原子を他の R⁴ に変換
 - ② 保護基 Y を離脱

(II)

15

上記各式中、Y、R³、R⁴及びR⁵は前記の意味を有する。

さらに、前記反応における出発原料である前記式 (I V) のアルデヒド化合物は、その大部分が従来の文献に未載の新規な化合物であり、例えば、式



式中R³は前記の意味を有する

25 のアルデヒド化合物を前記式 (I I I) のアミドスルホン酸クロリドと、前記式 (I I) の化合物と前記式 (I I I) のアミドスルホン酸クロリドとの反応において述べたのと同様にして反応させることにより容易に得ることができる。なお、本反応についても、反応条件等の詳細は後記製造例 2 4 を参照されたい。

なお、前記の各反応において、反応に供せられる化合物中に該反応に関与する

可能性のある置換基、例えば、ヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシ基等が存在する場合、該置換基は必要に応じて保護基により保護しておき、反応が終了した後に該保護基を離脱するようにすることもできる。

かくして、本発明の方法に従い製造される前記式 (I) の化合物は、それ自体
5 既知の手段、例えば再結晶、蒸留、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー等の方法により、反応混合物から単離、精製することができる。

以上に説明した本発明の式 (I) で表わされるフェニルスルファメート誘導体又はその塩は、優れたステロイドスルファターゼ阻害作用を有しており、エストロゲン等のステロイド類が関与する疾病、例えば、乳癌、子宮体癌、卵巣癌、子宮
10 内膜増殖症、不妊症、子宮内膜症、子宮腺筋症、子宮筋腫、自己免疫疾患、痴呆症、アルツハイマー病、乳腺症、男性の女性化乳房症、前立腺肥大症、乏精液症に関する男性の不妊症などの治療に有効である。

本発明の式 (I) の化合物のステロイドスルファターゼ阻害作用は以下に述べるようにして測定することができる。

15 (1) ステロイドスルファターゼ阻害作用 (in vitro) の測定：

無傷のMCF-7ヒト乳ガン細胞を、6ウェルプレート (9.4 cm²/ウェル) に約 1×10^5 細胞/ウェル接種し、10 mM HEPES、5%ウシ胎仔血清、0.011%ピルビン酸ナトリウムおよび0.37%炭酸水素ナトリウムを含有するダルベッコ変法イーグル培地 (DMEM) を用いて、細胞を80%集密まで
20 成長させた。

プレートをアール平衡塩溶液 (Life Technologies Inc., Grand Island, N.Y., USAからのEBSS) で洗浄し、無血清DMEM (2 ml) 中の4 pmol (4.4×10^5 dpm) の [6, 7-³H] エストロン-3-スルフェート (New England Nuclear, Boston, Mass., USA からの比活性49 Ci/mmol) を試験化合物と共に37℃で20時間インキュベートした。インキュベートした後、各プレートを冷却し、[4-¹⁴C] エストロン (6×10^3 dpm) (New England Nuclear, Boston, Mass., USA からの比活性52.5 mCi/mmol) を入れた分離管に、培地 (1 ml) をピペットで移した。混合物を、トルエン (4 ml) とともに30秒間十分に振とうした。90%より多い [4-¹⁴C] エストロンが、
25

この処理によって水性相から除去されたことが、実験によって示された。有機相の一部（2 ml）を採取し、シンチレーション分光測定によって ^3H および ^{14}C 含有量を測定した。加水分解されたエストロン-3-スルフェートの質量を、得られた ^3H 総数（用いた培地および有機相の容積、ならびに添加した $[^{14}\text{C}]$ エストロンの回収について補正した）および基質の比活性から計算した。その結果を下記表 1 に示す。

表 1

化合物の実施例番号	抑制率 ($3 \times 10^{-9}\text{M}$, %)
実施例 3	76
10 実施例 23	67
実施例 25	87
実施例 27	94

(2) ステロイドスルファターゼ阻害作用 (in vivo) の測定:

15 1群5匹の雌SD系ラット（体重168–194 g）に、0.5%ポリオキシエチレン（20）ソルビタンモノオレエート溶液（Tween80）に懸濁した試験化合物を1日1回で5日間投与した。

最終投与の4時間後にすべてのラットをエーテル麻酔により屠殺し、解剖して肝臓及び子宮を取り出して、冷したリン酸緩衝化生理食塩水（PBS、pH 7.4）でそれぞれ1回洗浄した後、 -70°C 以下で保存した。肝臓及び子宮は別々にハサミで細切し、冷した250 mMショ糖を含むPBS中に懸濁させた（5 ml/gの組織）。氷冷下、それぞれの懸濁液をUltra-Turraxホモジナイザーによって均質化を行った。2000 × gで30分間遠心分離（ 4°C ）することにより、核および細胞デブリを除去し、この上清のタンパク質濃度を、Bradfordの方法（Anal. Biochem., 72, 248-254(1976)）によって測定した。

タンパク質濃度100–500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 及び基質濃度20 μM の[6, 7- ^3H] エストロン-3-スルフェート（New England Nuclear, Boston, Mass., USA からの比活性49 Ci/mmol）をPBSで全量1 mlにし、 37°C で3

0分間インキュベートした。インキュベート（1ml）を行った後、上記（1）のインビトロの測定と同様にしてステロイドスルファターゼ活性を求めた。その結果を下記表2に示す。

表 2

5	化合物の実施例番号	抑制率（0.5mg/kg, p. o., %）	
		肝 臓	子 宮
	実施例 1	91.2	94.9
	実施例 3	95.4	93.8
	実施例 16	97.0	100
10	実施例 21	97.2	97.6
	実施例 25	99.5	100
	実施例 38	85.3	79.0

かくして、本発明の式（I）で表わされるフェニルスルファメート誘導体又は
 15 その塩はステロイドスルファターゼ阻害剤として、ヒトその他の哺乳動物に対する治療、処置のため経口投与又は非経口投与（例えば、筋注、静注、直腸投与、経皮投与など）することができる。

本発明の化合物は、薬剤として用いる場合、その用途に応じて、固体形態（例えば、錠剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤、顆粒剤、散剤、細粒剤、丸剤、トロ
 20 ーチ錠など）、半固体形態（例えば、坐剤、軟膏など）又は液体形態（例えば、注射剤、乳剤、懸濁液、ローション、スプレーなど）のいずれかの製剤（薬剤組成物）形態に調製して用いることができる。しかして、上記製剤に使用し得る製薬学的に許容しうる添加剤（adjuvant）としては、例えば、でん粉、ゼラチン、ブドウ糖、乳糖、果糖、マルトース、炭酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸マ
 25 グネシウム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース又はその塩、アラビアゴム、ポリエチレングリコール、p-ヒドロキシ安息香酸アルキルエステル、シロップ、エタノール、プロピレングリコール、ワセリン、カーボワックス、グリセリン、塩化ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、リン酸ナトリウム、クエン酸等が挙げられる。該薬剤はまた、治療学的に有用な他の薬剤を含有することもでき

る。

該製剤中における本発明の化合物の含有量は、その剤形に応じて異なるが、一般に、固体及び半固体形態の場合には0.1～50重量%の濃度で、そして液体形態の場合には0.05～10重量%の濃度で含有していることが望ましい。

- 5 本発明の化合物の投与量は、対象とするヒトをはじめとする温血動物の種類、投与経路、症状の軽重、医者診断等により広範に変えることができるが、一般には、1日当たり0.01～5mg/kg、好適には0.02～2mg/kgの範囲内とすることができる。しかし、上記の如く患者の症状の軽重、医者診断等に応じて、上記範囲の下限よりも少ない量又は上限よりも多い量を投与することはもちろん可能である。上記投与量は1日1回又は数回に分けて投与することができる。
- 10

【実施例】

以下、実施例及び製造例により本発明をさらに具体的に説明する。

実施例1

- 15 2'-ニトロビフェニル-4-オール108mgをN,N-ジメチルホルムアミド1.5mlに溶解し、氷冷下水素化ナトリウム120mgのN,N-ジメチルホルムアミド1.5ml懸濁液を加え、10分氷冷下で攪拌した。この混合物に塩化スルファモイル367mgを加え、室温下で3時間攪拌した。反応混合物に水を加えて生成物を酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた粗生成物をTLC（展開溶媒、酢酸エチル：ヘキサン＝1：1）で精製し、2'-ニトロビフェニル-4-イル スルファメート106mgを得た。
- 20

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 5.07(2\text{H, br s}), 7.30-8.00(8\text{H, m})$.

$\text{MS}(\text{m/z}): 294(\text{M}^+), 215$.

25 実施例2

2'-ニトロビフェニル-4-オール108mgを塩化メチレン9.5mlに溶解し、氷冷下で、2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルピリジン312mgおよび塩化スルファモイル347mgを順次加え、室温下で5時間攪拌した。反応混合物に水を加えて生成物を酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗後、無水硫

酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた粗生成物をTLC（展開溶媒、酢酸エチル：ヘキサン＝1：1）で精製し、2'-ニトロビフェニル-4-イル スルファメート 149 mgを得た。

実施例 3

- 5 実施例 1 において、2'-ニトロビフェニル-4-オールに代わって4'-ヒドロキシ-2-ビフェニルカルボニトリル 27 mgを用いて同様に操作して、2'-シアノビフェニル-4-イル スルファメート 34 mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 5.02(2\text{H, br s}), 7.34-7.91(8\text{H, m}).$

$\text{MS}(\text{m/z}): 274(\text{M}^+), 195.$

10 実施例 4

実施例 1 において、2'-ニトロビフェニル-4-オールに代わって2'-フルオロビフェニル-4-オール 79 mgを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC（展開溶媒、ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）で精製して、2'-フルオロビフェニル-4-イル スルファメート 81 mgを得た。

- 15 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 4.95(2\text{H, br s}), 7.00-7.71(8\text{H, m}).$

$\text{MS}(\text{m/z}): 267(\text{M}^+), 188.$

実施例 5

- 20 実施例 1 において、2'-ニトロビフェニル-4-オールに代わって2'-トリフルオロメチルビフェニル-4-オール 45 mgを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC（展開溶媒、ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）で精製して、2'-トリフルオロメチルビフェニル-4-イル スルファメート 24 mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 4.96(2\text{H, br s}), 7.26-7.85(8\text{H, m}).$

$\text{MS}(\text{m/z}): 317(\text{M}^+), 238.$

実施例 6

- 25 実施例 1 において、2'-ニトロビフェニル-4-オールに代わって2'-メチルビフェニル-4-オール 64 mgを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC（展開溶媒、ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）で精製して、2'-メチルビフェニル-4-イル スルファメート 51 mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 2.26(3\text{H, s}), 4.97(2\text{H, br s}), 7.10-7.32(4\text{H, m}), 7.37$

(4H, s).

MS(m/z):263(M⁺), 184.

実施例 7

実施例 2 において、2'-ニトロビフェニル-4-オールの代わりにビフェニル-2, 4'-ジオール 37 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム:メタノール=10:1) で精製して、ビフェニル-2, 4'-ジイル スルファメート 17 mg を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, δ):7.14-7.68(8H, m).

MS(m/z):344(M⁺), 265, 186.

10 実施例 8

実施例 2 において、2'-ニトロビフェニル-4-オールに代わって 4'-ヒドロキシ-2-ビフェニルアセトニトリル 25 mg を用いて同様に操作して、2'-シアノメチルビフェニル-4-イル スルファメート 30 mg を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, δ):3.64(2H, s), 7.15-7.63(8H, m).

15 MS(m/z):288(M⁺), 209.

実施例 9

実施例 1 において、2'-ニトロビフェニル-4-オールに代わって 3'-フルオロビフェニル-4-オール 79 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、ヘキサン:酢酸エチル=2:1) で精製して、3'-フルオロビフェニル-4-イル スルファメート 72 mg を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, δ):4.94(2H, br s), 6.90-7.71(8H, m).

MS(m/z):267(M⁺), 188.

実施例 10

実施例 1 において、2'-ニトロビフェニル-4-オールに代わって 3'-ニトロビフェニル-4-オール 49 mg を用いて同様に操作して、3'-ニトロビフェニル-4-イル スルファメート 40 mg を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, δ):7.33-7.78(5H, m), 7.79-7.98(1H, m), 8.11-8.33(1H, m), 8.33-8.50(1H, m).

MS(m/z):294(M⁺), 215.

実施例 1 1

実施例 1 において、2'-ニトロビフェニル-4-オール代わりに4'-ヒドロキシ-3-ビフェニルカルボニトリル 66 mg を用いて同様に操作して、3'-シアノビフェニル-4-イル スルファメート 55 mg を得た。

5 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 5.07(2\text{H, br s}), 7.34-8.06(8\text{H, m}).$

$\text{MS}(\text{m/z}): 274(\text{M}^+), 195.$

実施例 1 2

実施例 1 において、2'-ニトロビフェニル-4-オール代わりに4'-ヒドロキシ-3-ビフェニルアセトニトリル 40 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム:メタノール=19:1) で精製して、3'-シアノメチルビフェニル-4-イル スルファメート 15 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, \delta): 3.97(2\text{H, s}), 7.34-7.78(8\text{H, m}).$

$\text{MS}(\text{m/z}): 288(\text{M}^+), 209.$

15 実施例 1 3

実施例 1 において、2'-ニトロビフェニル-4-オール代わりに4'-ブロモビフェニル-4-オール 125 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、ヘキサン:酢酸エチル=2:1) で精製して、4'-ブ

20 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 7.33-7.71(8\text{H, m}).$

$\text{MS}(\text{m/z}): 329(\text{M}^++2), 327(\text{M}^+), 249, 247.$

実施例 1 4

実施例 1 において、2'-ニトロビフェニル-4-オール代わりに4'-クロロビフェニル-4-オール 102 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、ヘキサン:酢酸エチル=2:1) で精製して、4'-ク

25 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 4.99(2\text{H, br s}), 7.30-7.68(8\text{H, m}).$

$\text{MS}(\text{m/z}): 285(\text{M}^++2), 283(\text{M}^+), 205, 203.$

実施例 1 5

実施例 1 において、2'-ニトロビフェニル-4-オール代わりに4'-メトキシビフェニル-4-オール100mgを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC（展開溶媒、ヘキサン：酢酸エチル=2：1）で精製して、4'-メトキシビフェニル-4-イル スルファメート96mgを得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 3.86(3\text{H}, \text{s}), 6.98(2\text{H}, \text{d}, J=5.8\text{Hz}), 7.35-7.67(6\text{H}, \text{m}).$
MS(m/z): 279(M⁺), 199.

実施例 1 6

実施例 1 において、2'-ニトロビフェニル-4-オール代わりに4'-ニトロビフェニル-4-オール108mgを用いて同様に操作して、4'-ニトロ

10 ビフェニル-4-イル スルファメート108mgを得た。

- $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 7.33-7.83(6\text{H}, \text{m}), 8.30(2\text{H}, \text{d}, J=6.0\text{Hz}).$
MS(m/z): 294(M⁺), 215.

実施例 1 7

- 実施例 1 において、2'-ニトロビフェニル-4-オール代わりにメチル
- 15 4'-ヒドロキシ-4-ビフェニルカルボキシレート228mgを用いて同様に操作して、メチル 4'-スルファモイルオキシ-4-ビフェニルカルボキシレート27mgを得た。

MS(m/z): 307(M⁺), 227.

実施例 1 8

- 20 実施例 1 において、2'-ニトロビフェニル-4-オール代わりに4'-ヒドロキシ-4-ビフェニルカルボニトリル500mgを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC（展開溶媒、クロロホルム：酢酸エチル=8：1）で精製して、4'-シアノビフェニル-4-イル スルファメート489mgを得た。

- $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, \delta): 7.41(2\text{H}, \text{d}, J=5.5\text{Hz}), 7.86(2\text{H}, \text{d}, J=5.5\text{Hz}), 7.93$
25 $(4\text{H}, \text{s}), 8.06(2\text{H}, \text{br s}).$
MS(m/z): 274(M⁺), 195.

実施例 1 9

実施例 1 において、2'-ニトロビフェニル-4-オール代わりに4'-トリフルオロメチルビフェニル-4-オール50mgを用いて同様に操作し、得ら

れた粗生成物をTLC（展開溶媒、ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）で精製して、
4'-トリフルオロメチルビフェニル-4-イル スルファメート35mgを得た。

¹H-NMR(CDCl₃, δ): 4.96(2H, br s), 7.43(2H, d, J=6.0Hz), 7.62(2H, d,
5 J=6.0Hz), 7.67(4H, s).

MS(m/z): 317(M⁺), 238.

実施例 20

実施例1において、2'-ニトロビフェニル-4-オールの代わりに4'-ヒ
ドロキシ-4-ビフェニルアセトニトリル13mgを用いて同様に操作し、得ら
10 れた粗生成物をTLC（展開溶媒、クロロホルム：メタノール＝19：1）で精
製して、4'-シアノメチルビフェニル-4-イル スルファメート8mgを得
た。

¹H-NMR(CD₃OD, δ): 3.93(2H, s), 7.24-7.82(8H, m).

MS(m/z): 288(M⁺), 209.

15 実施例 21

実施例1において、2'-ニトロビフェニル-4-オールの代わりにビフェニ
ル-4, 4'-ジオール50mgを用いて同様に操作して、ビフェニル-4,
4'-ジイル ジスルファメート52mgを得た。

¹H-NMR(CD₃OD, δ): 7.42(4H, d, J=5.8Hz), 7.66(4H, d, J=5.8Hz).

20 MS(m/z): 344(M⁺), 265, 186.

実施例 22

実施例1において、2'-ニトロビフェニル-4-オールの代わりに2-ニト
ロビフェニル-4, 4'-ジオール23mgを用いて同様に操作し、得られた粗
生成物をTLC（展開溶媒、クロロホルム：メタノール＝10：1）で精製して、
25 2-ニトロビフェニル-4, 4'-ジイル ジスルファメート9mgを得た。

¹H-NMR(CD₃OD, δ): 6.97-7.43(7H, m).

MS(m/z): 389(M⁺), 310, 231.

実施例 23

実施例1において、2'-ニトロビフェニル-4-オール代わりに2',

4'-ジニトロビフェニル-4-オール 48 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム：テトラヒドロフラン=5:1) で精製して、2', 4'-ジニトロビフェニル-4-イル スルファメート 42 mg を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 7.32-7.55(4\text{H}, \text{m}), 7.66(1\text{H}, \text{d}, J=5.3\text{Hz}), 8.49(1\text{H}, \text{dd}, J=1.5, 5.3\text{Hz}), 8.74(1\text{H}, \text{d}, J=1.5\text{Hz}).$

MS(m/z): 339(M⁺), 260.

実施例 24

- 10 実施例 1 において、2'-ニトロビフェニル-4-オールの代わりに 2, 2'-ジニトロビフェニル-4, 4'-ジオール 55 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム：メタノール=10:1) で精製して、2, 2'-ジニトロビフェニル-4, 4'-ジイル ジスルファメート 12 mg を得た。

- 15 $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, \delta): 7.48(2\text{H}, \text{d}, J=5.7\text{Hz}), 7.73(2\text{H}, \text{dd}, J=1.7, 5.7\text{Hz}), 8.19(2\text{H}, \text{d}, J=1.5\text{Hz}).$

MS(m/z): 355(M⁺-SO₂NH), 276.

実施例 25

- 20 実施例 2 において、2'-ニトロビフェニル-4-オールの代わりに 4'-ヒドロキシ-4-ニトロ-2-ビフェニルカルボニトリル 41 mg を用いて同様に操作して、2'-シアノ-4'-ニトロビフェニル-4-イル スルファメート 40 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 7.40-7.73(4\text{H}, \text{m}), 7.74(1\text{H}, \text{d}, J=5.8\text{Hz}), 8.51(1\text{H}, \text{dd}, J=1.5, 5.5\text{Hz}), 8.65(1\text{H}, \text{d}, J=1.5\text{Hz}).$

MS(m/z): 319(M⁺), 240.

25 実施例 26

実施例 2 において、2'-ニトロビフェニル-4-オールの代わりに 4'-ヒドロキシ-2-ニトロ-4-ビフェニルカルボニトリル 132 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム：メタノール=10:1) で精製して、4'-シアノ-2'-ニトロビフェニル-4-イル ス

ルファメート 116 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 7.33\text{--}7.70(4\text{H}, \text{m}), 7.60(1\text{H}, \text{d}, J=5.3\text{Hz}), 7.92(1\text{H}, \text{dd}, J=1, 5.3\text{Hz}), 8.19(1\text{H}, \text{d}, J=1\text{Hz}).$

$\text{MS}(\text{m/z}): 319(\text{M}^+), 240.$

5 実施例 27

実施例 2 において、2'-ニトロビフェニル-4-オール の代わりに 4'-ヒドロキシ-2, 4-ビフェニルジカルボニトリル 68 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム: メタノール = 15 : 1) で精製して、2', 4'-ジシアノビフェニル-4-イル スルファメート 44 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, \delta): 7.39\text{--}7.78(4\text{H}, \text{m}), 7.76(1\text{H}, \text{d}, J=5.5\text{Hz}), 8.06(1\text{H}, \text{dd}, J=1.7, 5.5\text{Hz}), 8.28(1\text{H}, \text{d}, J=1.7\text{Hz}).$

$\text{MS}(\text{m/z}): 299(\text{M}^+), 220.$

実施例 28

15 実施例 1 において、2'-ニトロビフェニル-4-オール の代わりに 4-[N-(4-ヒドロキシベンジル) アミノ] フェノール 90 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム: メタノール = 6 : 1) で精製して、4-[N-スルファモイル-N-(4-スルファモイルオキシベンジル) アミノ] フェニル スルファメート 49 mg を得た。

20 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta): 4.77(2\text{H}, \text{s}), 7.0\text{--}8.1(14\text{H}, \text{m}).$

$\text{SIMS}(\text{m/z}): 453(\text{MH}^+).$

実施例 29

実施例 1 において、2'-ニトロビフェニル-4-オール の代わりに N-(4-ヒドロキシベンジル)-N-(4-ヒドロキシフェニル) メタンサルホンアミド 22 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム: メタノール = 9 : 1) で精製して、4-[N-メチルスルホニル-N-(4-スルファモイルオキシベンジル) アミノ] フェニル スルファメート 12 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta): 3.09(3\text{H}, \text{s}), 4.89(2\text{H}, \text{s}), 7.1\text{--}8.1(12\text{H}, \text{m}).$

SIMS(m/z):452(MH⁺).

実施例 3 0

実施例 1 において、2'-ニトロビフェニル-4-オールの代わりにN-(4-ヒドロキシベンジル)-N-(4-ヒドロキシフェニル)アセトアミド60mgを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC(展開溶媒、クロロホルム:メタノール=9:1)で精製して、4-[N-アセチル-N-(4-スルファモイルオキシベンジル)アミノ]フェニル スルファメート61mgを得た。

¹H-NMR(CDC1₃, δ):1.90(3H, br s), 4.86(2H, s), 6.9-7.4(8H, m).

HR-SIMS(m/z):416.0582(MH⁺).

10 実施例 3 1

実施例 1 において、2'-ニトロビフェニル-4-オール代わりに4-[N-アセチル-N-(4-ヒドロキシベンジル)アミノ]フェニル アセテート96mgを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC(展開溶媒、クロロホルム:アセトン=4:1)で精製して、4-[N-アセチル-N-(4-スルファモイルオキシベンジル)アミノ]フェニル アセテート57mgを得た。

¹H-NMR(CDC1₃, δ):1.89(3H, br s), 2.28(3H, s), 4.85(2H, s), 6.9-7.4(8H, m).

MS(m/z):378(M⁺), 341, 151, 109, 107.

実施例 3 2

20 実施例 1 において、2'-ニトロビフェニル-4-オール代わりに4-ヒドロキシ-N-(4-ヒドロキシフェニル)ベンズアミド200mgを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をクロロホルムより結晶化して、4-[N-(4-スルファモイルオキシフェニル)カルバモイル]フェニル スルファメート242mgを得た。

25 ¹H-NMR(DMSO-d₆, δ):7.26(2H, d, J=9Hz), 7.42(2H, d, J=9Hz), 7.83(2H, d, J=9Hz), 7.96(2H, d, J=9Hz), 8.10(4H, br s), 10.35(1H, br s).

HR-SIMS(m/z):388.0270(MH⁺).

実施例 3 3

実施例 1 において、2'-ニトロビフェニル-4-オール代わりにN-エチ

ルー 4-ヒドロキシ-N-(4-ヒドロキシフェニル)ベンズアミド 231 mg
を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム：
メタノール=9:1) で精製して、4-[N-エチル-N-(4-スルファモイ
ルオキシフェニル)カルバモイル]フェニル スルファメート 242 mg を得た。

5 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 1.23(3\text{H}, \text{t}, J=7\text{Hz}), 3.94(2\text{H}, \text{q}, J=7\text{Hz}), 6.9-7.4(8\text{H}, \text{m})$.

MS(m/z): 415(M^+), 336, 119.

実施例 3 4

10 実施例 1 において、2'-ニトロビフェニル-4-オール の代わりに 4-ヒド
ロキシ-N-(4-ヒドロキシフェニル)-N-メチルベンズアミド 200 mg
を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム：
メタノール=5:1) で精製して、4-[N-メチル-N-(4-スルファモイ
ルオキシフェニル)カルバモイル]フェニル スルファメート 200 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 3.48(3\text{H}, \text{s}), 6.9-7.4(8\text{H}, \text{m})$.

15 ESI-MS(m/z): 402(MH^+).

実施例 3 5

20 実施例 1 において、2'-ニトロビフェニル-4-オール の代わりに 4-ヒド
ロキシ-N-(3-ヒドロキシフェニル)ベンズアミド 200 mg を用いて同様
に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム：メタノール=
5:1) で精製して、4-[N-(3-スルファモイルオキシフェニル)カルバ
モイル]フェニル スルファメート 185 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta): 6.9-8.2(12\text{H}, \text{m}), 10.44(1\text{H}, \text{br s})$.

ESI-MS(m/z): 388(MH^+).

実施例 3 6

25 実施例 1 において、2'-ニトロビフェニル-4-オール の代わりに 4-ヒド
ロキシ-N-(3-ヒドロキシフェニル)-N-メチルベンズアミド 222 mg
を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム：
メタノール=9:1) で精製して、4-[N-メチル-N-(3-スルファモイ
ルオキシフェニル)カルバモイル]フェニル スルファメート 188 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 3.51(3\text{H}, \text{s}), 6.7-8.5(8\text{H}, \text{m}).$

$\text{ESI-MS}(\text{m/z}): 402(\text{MH}^+).$

実施例 37

実施例 2 において、2'-ニトロビフェニル-4-オールの代わりに N'-アセチル-4-ヒドロキシ-N-フェニルベンゾヒドラジド 83 mg を用い、塩化メチレンの代わりに N, N-ジメチルホルムアミドを用いて同様に操作し、得られた粗生成物を酢酸エチルより結晶化して、4-(N'-アセチル-N-フェニルヒドラジノカルボニル)フェニル スルファメート 53 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, \delta): 1.90(3\text{H}, \text{s}), 7.1-7.7(9\text{H}, \text{m}).$

10 $\text{MS}(\text{m/z}): 270, 200, 150, 121.$

実施例 38

実施例 2 において、2'-ニトロビフェニル-4-オールの代わりに 4-[N-(4-ヒドロキシベンジル)-N-(1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)アミノ]ベンゾニトリル 568 mg を用い、塩化メチレンの代わりに N, N-ジメチルホルムアミド 30 ml を用いて同様に操作し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒、クロロホルム：メタノール=10：1）で精製して、4-[N-(4-シアノフェニル)-N-(1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)アミノメチル]フェニル スルファメート 512 mg を得た。

20 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta): 5.08(2\text{H}, \text{s}), 6.74(2\text{H}, \text{d}, J=9.2\text{Hz}), 7.23(2\text{H}, \text{d}, J=8.8\text{Hz}), 7.39(2\text{H}, \text{d}, J=8.8\text{Hz}), 7.74(2\text{H}, \text{d}, J=9.0\text{Hz}), 7.96(2\text{H}, \text{br s}), 8.80(2\text{H}, \text{s}).$

$\text{MS}(\text{m/z}): 291(\text{M}^+-\text{SO}_2\text{NH}), 185.$

実施例 39

25 実施例 2 において、2'-ニトロビフェニル-4-オール代わりに N-(4-シアノフェニル)-4-ヒドロキシ-N-(1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)ベンズアミド 2.81 g、塩化メチレンの代わりに N, N-ジメチルホルムアミド 28 ml を用いて同様に操作し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒、クロロホルム：メタノール=10：1）で精製

して、4-[N-(4-シアノフェニル)-N-(1,2,4-トリアゾール-4-イル)カルバモイル]フェニル スルファメート 1.07 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ): 7.29(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.58(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.62(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.90(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.13(2H, br s), 9.11(2H, s).

5 MS(m/z): 384(M^+), 185.

実施例 40

アニリン 11.5 μl 、エタノール 0.2 ml、酢酸ナトリウム 27 mg、酢酸 84 μl および水 0.25 ml の混合物に、4-ホルミルフェニル スルファメート 32 mg を加え、加熱溶解した。混合物を氷冷し、水素化ホウ素ナトリウム 20 mg をゆっくりと加えた。反応混合物を室温で 10 分間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム:メタノール=9:1) で精製し、4-(N-フェニルアミノメチル)フェニル スルファメート 27 mg を得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 4.32(2H, s), 5.0(2H, br), 6.5-7.5(10H, m).

MS(m/z): 278(M^+), 199.

実施例 41

実施例 40 において、アニリンの代わりに 4-アミノベンゾニトリル 15 mg を用いて同様に操作し、4-[N-(4-シアノフェニル)アミノメチル]フェニル スルファメート 16 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 4.37(2H, s), 6.1(1H, br), 6.58(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.2-7.5(6H, m).

MS(m/z): 303(M^+), 224.

実施例 42

25 実施例 40 において、アニリンの代わりに 2-アミノベンゾニトリル 15 mg を用いて同様に操作し、4-[N-(2-シアノフェニル)アミノメチル]フェニル スルファメート 5 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 4.44(2H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 5.0(3H, br), 6.60(1H, br d, $J=7.7\text{Hz}$), 6.74(1H, dd, $J=1.0, 7.7\text{Hz}$), 7.0-8.0(6H, m).

MS(m/z):303(M⁺), 224.

実施例 4 3

実施例 4 0 において、アニリンの代わりに 4-アミノフェノール 27.5 mg を用いて同様に操作し、4-[N-(4-ヒドロキシフェニル)アミノメチル]フェニル スルファメート 27 mg を得た。

¹H-NMR(CDC1₃, δ):4.24(2H, s), 6.4-7.5(8H, m).

MS(m/z):294(M⁺), 215.

実施例 4 4

実施例 4 0 において、アニリンの代わりに 4-ニトロアニリン 34.8 mg を用いて同様に操作し、4-[N-(4-ニトロフェニル)アミノメチル]フェニル スルファメート 7 mg を得た。

¹H-NMR(CDC1₃, δ):4.43(2H, s), 6.56(2H, d, J=9.2Hz), 7.31(4H, s), 8.05(2H, d, J=9.2Hz).

MS(m/z):323(M⁺), 244.

15 実施例 4 5

実施例 2 において、2'-ニトロビフェニル-4-オールの代わりに 4-[N-(4-ヒドロキシベンジル)-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]ベンゾニトリル 66 mg を用い、塩化メチレンの代わりに N, N-ジメチルホルムアミド 2.9 ml を用いて同様に操作して、4-[N-(4-シアノフェニル)-N-(4-メトキシフェニル)アミノメチル]フェニル スルファメート 47 mg を得た。

¹H-NMR(CDC1₃, δ):3.82(3H, s), 4.8-5.1(4H, m), 6.5-7.5(12H, m).

MS(m/z):409(M⁺), 330.

実施例 4 6

25 実施例 2 において、2'-ニトロビフェニル-4-オールの代わりに 4-[N-(4-ヒドロキシベンジル)-N-フェニルアミノ]ベンゾニトリル 60 mg を用い、塩化メチレンの代わりに N, N-ジメチルホルムアミド 2.9 ml を用いて同様に操作して、4-[N-(4-シアノフェニル)-N-フェニルアミノメチル]フェニル スルファメート 51 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 4.8-5.1(4\text{H}, \text{m}), 6.5-7.5(13\text{H}, \text{m}).$

$\text{MS}(\text{m/z}): 379(\text{M}^+), 300.$

実施例 4 7

実施例 2 において、2'-ニトロビフェニル-4-オールの代わりに N-(4-
5 -ヒドロキシベンジル)-4, 4'-イミノビスベンズニトリル 33 mg を用い、
塩化メチレンの代わりに N, N-ジメチルホルムアミド 1.45 ml を用いて同
様に操作して、4-[N, N-ビス(4-シアノフェニル)アミノメチル]フェ
ニル スルファメート 18 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 4.9-5.2(4\text{H}, \text{m}), 7.14(4\text{H}, \text{d}, J=9\text{Hz}), 7.28(4\text{H}, \text{s}),$
10 $7.54(4\text{H}, \text{d}, J=8.8\text{Hz}).$

$\text{MS}(\text{m/z}): 404(\text{M}^+), 325.$

実施例 4 8

実施例 2 において、2'-ニトロビフェニル-4-オールの代わりに 4-[N
- (4-ヒドロキシベンジル)-N-(4-ピリジル)アミノ]ベンズニトリル
15 11 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロ
ホルム:メタノール=9:1) で精製して、4-[N-(4-シアノフェニル)
-N-(4-ピリジル)アミノメチル]フェニル スルファメート 5 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 5.06(2\text{H}, \text{s}), 6.83(2\text{H}, \text{dd}, J=1.5, 5.1\text{Hz}), 7.28(4\text{H}, \text{s}),$
 $7.32(2\text{H}, \text{d}, J=8.1\text{Hz}), 7.66(2\text{H}, \text{d}, J=8.8\text{Hz}), 8.26(2\text{H}, \text{dd}, J=1.3, 5.1\text{Hz}).$
20 $\text{MS}(\text{m/z}): 301(\text{M}^+-\text{SO}_2\text{NH}), 195.$

実施例 4 9

実施例 2 において、2'-ニトロビフェニル-4-オールの代わりに 4-(N
-フェニルアミノメチル)フェノール 50 mg を用いて同様に操作し、得られた
粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム:メタノール=9:1) で精製して、
25 4-(N-フェニル-N-スルファモイルアミノメチル)フェニル スルファメ
ート 21 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}, \delta): 4.79(2\text{H}, \text{s}), 7.2-7.4(9\text{H}, \text{m}).$

$\text{MS}(\text{m/z}): 357(\text{M}^+), 278.$

実施例 5 0

実施例 2 において、2'-ニトロビフェニル-4-オール代わりに4-[N-(4-ヒドロキシベンジル)アミノ]ベンゾニトリル56mgを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC(展開溶媒、クロロホルム:メタノール=9:1)で精製して、4-[N-(4-シアノフェニル)-N-スルファモイルアミノメチル]フェニル スルファメート18mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 2.86(4\text{H}, \text{s}), 4.37(2\text{H}, \text{s}), 6.58(2\text{H}, \text{d}, J=8.8\text{Hz}), 7.2-7.5(6\text{H}, \text{m}).$

$\text{MS}(\text{m/z}): 303(\text{M}^+-\text{SO}_2\text{NH}), 224.$

実施例 5 1

10 実施例 1 において、2'-ニトロビフェニル-4-オール代わりにN-(4-シアノフェニル)-N-(4-ヒドロキシベンジル)ニコチンアミド83mgを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC(展開溶媒、クロロホルム:アセトン=9:1)で精製して、4-[N-(4-シアノフェニル)-N-ニコチノイルアミノメチル]フェニル スルファメート19mgを得た。

15 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, \delta): 5.19(2\text{H}, \text{s}), 7.1-7.5(7\text{H}, \text{m}), 7.6-7.8(3\text{H}, \text{m}), 7.93(2\text{H}, \text{br s}), 8.4-8.6(2\text{H}, \text{m}).$

$\text{MS}(\text{m/z}): 329(\text{M}^+-\text{SO}_2\text{NH}), 223.$

実施例 5 2

20 実施例 2 において、2'-ニトロビフェニル-4-オール代わりにN-(4-シアノフェニル)-N-(4-ヒドロキシベンジル)ベンズアミド78mgを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC(展開溶媒、クロロホルム:アセトン=19:1)で精製して、4-[N-ベンゾイル-N-(4-シアノフェニル)アミノメチル]フェニル スルファメート45mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, \delta): 4.93(2\text{H}, \text{s}), 7.1-7.9(13\text{H}, \text{m}), 8.0-8.2(2\text{H}, \text{m}).$

25 $\text{MS}(\text{m/z}): 328(\text{M}^+-\text{SO}_2\text{NH}), 223.$

実施例 5 3

実施例 2 において、2'-ニトロビフェニル-4-オール代わりに4-シアノ-N-(4-シアノフェニル)-N-(4-ヒドロキシベンジル)ベンズアミド89mgを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC(展開溶媒、クロ

ロホルム：アセトン＝１９：１）で精製して、４－〔Ｎ－（４－シアノベンゾイル）－Ｎ－（４－シアノフェニル）アミノメチル〕フェニル スルファメート １６ｍｇを得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 4.94(2H, s), 7.1-7.8(10H, m), 8.07(2H, d, J=8.6Hz),
5 8.22(2H, d, J=8.4Hz).

MS(m/z): 353(M⁺-SO₂NH), 236.

実施例 5 4

実施例 1 において、２’－ニトロビフェニル－４－オールの代わりに４－ヒドロキシー-N、N-ジフェニルベンズアミド 73 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC（展開溶媒、クロロホルム：メタノール＝１９：１）で精製して、４－（N、N-ジフェニルカルバモイル）フェニル スルファメート 50 mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 7.0-7.6(14H, m), 8.04(2H, br s).

MS(m/z): 368(M⁺), 289.

15 実施例 5 5

実施例 2 において、２’－ニトロビフェニル－４－オールの代わりに N-ベンジル－４－ヒドロキシベンズアミド 534 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒、クロロホルム：メタノール＝１０：１）で精製して、４－（N-ベンジルカルバモイル）フェニル
20 スルファメート 204 mg を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, δ): 4.61(2H, d, J=5.7Hz), 7.0-7.5(10H, m), 7.81(2H, d, J=8.6Hz).

MS(m/z): 306(M⁺), 227.

実施例 5 6

25 実施例 1 において、２’－ニトロビフェニル－４－オールの代わりに４－ヒドロキシー-N-フェニルベンズアミド 54 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC（展開溶媒、クロロホルム：メタノール＝１０：１）で精製して、４－（N-フェニルカルバモイル）フェニル スルファメート 40 mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) 7.0-7.5(5H, m), 7.76(2H, d, J=7.9Hz), 7.9-8.2(4H,

m), 10.26(1H, br s).

MS(m/z):292(M⁺), 213.

実施例 5 7

実施例 2 において、2'-ニトロビフェニル-4-オールの代わりに4-シア
5 ノーN-(4-ヒドロキシベンジル)-N-メチルベンズアミド45mgを用い、
塩化メチレンの代わりにN,N-ジメチルホルムアミド1.5mlを用いて同様
に操作し、得られた粗生成物をTLC(クロロホルム:アセトン=4:1)で精
製して、4-[N-(4-シアノベンゾイル)-N-メチルアミノメチル]フェ
ニル スルファメート5mgを得た。

10 ¹H-NMR(CDC1₃, δ):2.73-3.20(3H, m), 4.3-4.8 (2H, br), 5.30(2H, s),
7.0-7.4(4H, m), 7.53(2H, d, J=8.4Hz), 7.71(2H, d, J=8.3Hz).

MS(m/z):345(M⁺), 266.

実施例 5 8

実施例 4 0 において、アニリンの代わりに4-アミノ-1, 2, 4-トリアゾ
15 ール32mgを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC(展開溶媒、ク
ロロホルム:メタノール=4:1)で精製して、4-[N-(1, 2, 4-トリア
ゾール-4-イル)アミノメチル]フェニル スルファメート39mgを得た。

¹H-NMR(CD₃OD, δ):4.10(2H, s), 6.71(2H, d, J=8.6Hz), 7.06(2H, d, J=8.6
Hz), 8.27(2H, s).

20 実施例 5 9

実施例 2 において、2'-ニトロビフェニル-4-オールの代わりに3-シア
ノーN-(4-ヒドロキシベンジル)-N-(1, 2, 4-トリアゾール-4-
イル)ベンズアミド26mgを用い、塩化メチレンの代わりにN,N-ジメチル
ホルムアミド0.5mlを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC(ク
25 ロロホルム:メタノール=7:1)で精製して、4-[N-(3-シアノベンゾ
イル)-N-(1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)アミノメチル]フェニル
スルファメート10mgを得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ):5.60(2H, s), 7.16-8.06(8H, m), 8.16-8.27(2H, m),
9.24(1H, s), 10.90(1H, s).

MS(m/z):399(MH⁺).

実施例60

実施例2において、2'-ニトロビフェニル-4-オールの代わりに4-[N-(4-ヒドロキシベンジル)-N-(3-ピリジル)アミノ]ベンゾニトリル
5 71mg、塩化メチレンの代わりにN,N-ジメチルホルムアミド1.8mlを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC(クロロホルム:メタノール=19:1)で精製して、4-[N-(4-シアノフェニル)-N-(3-ピリジル)アミノメチル]フェニル スルファメート52mgを得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ):5.12(2H, s), 6.87(2H, d, J=5.8Hz), 7.12-7.97(8H, m),
10 8.41(1H, dd, J=1.2, 3.0Hz), 8.59(1H, d, J=1.7Hz).

MS(m/z):301(M⁺-SO₂NH).

実施例61

実施例2において、2'-ニトロビフェニル-4-オール~~の~~代わりに4-[N-(4-ヒドロキシベンジル)-N-メチルアミノ]ベンゾニトリル38mg、
15 塩化メチレンの代わりにN,N-ジメチルホルムアミド1.2mlを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC(クロロホルム:メタノール=19:1)で精製して、4-[N-(4-シアノフェニル)-N-メチルアミノメチル]フェニル スルファメート19mgを得た。

¹H-NMR(CD₃OD, δ):3.15(3H, s), 4.67(2H, s), 6.80(2H, d, J=7.8Hz), 7.26
20 (4H, s), 7.44(2H, d, J=7.8Hz).

MS(m/z):317(M⁺), 238(M⁺-SO₂NH).

実施例62

実施例2において、2'-ニトロビフェニル-4-オール~~の~~代わりに4-[N-エチル-N-(4-ヒドロキシベンジル)アミノ]ベンゾニトリル24mg、
25 塩化メチレンの代わりにN,N-ジメチルホルムアミド0.7mlを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC(クロロホルム:メタノール=19:1)で精製して、4-[N-(4-シアノフェニル)-N-エチルアミノメチル]フェニル スルファメート13mgを得た。

¹H-NMR(CD₃OD, δ):1.23(3H, t, J=4.5Hz), 3.59(2H, q, J=4.7Hz), 4.64(2H,

s), 6.76(2H, d, J=5.8Hz), 7.25(4H, s), 7.40(2H, d, J=5.8Hz).

MS(m/z):331(M⁺), 252(M⁺-SO₂NH).

実施例63

実施例2において、2'-ニトロビフェニル-4-オールの代わりにN-(4-シアノフェニル)-N-(4-ヒドロキシベンジル)-2-チオフェンカルボキサミド37mg、塩化メチレンの代わりに1,2-ジクロロエタン0.9mlを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC(クロロホルム:メタノール=19:1)で精製して、4-[N-(4-シアノフェニル)-N-(2-チエニルカルボニル)アミノメチル]フェニルスルファメート17mgを得た。

¹H-NMR(CD₃OD, δ):5.05(2H, d, J=2.2Hz), 5.22(2H, br s), 6.70-7.72(11H, m).

MS(m/z):413(M⁺), 334(M⁺-SO₂NH).

実施例64

実施例2において、2'-ニトロビフェニル-4-オールの代わりにN-(4-シアノフェニル)-N-(4-ヒドロキシベンジル)-3-チオフェンカルボキサミド43mg、塩化メチレンの代わりに1,2-ジクロロエタン1.0mlを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC(クロロホルム:メタノール=19:1)で精製して、4-[N-(4-シアノフェニル)-N-(3-チエニルカルボニル)アミノメチル]フェニルスルファメート23mgを得た。

¹H-NMR(CD₃OD, δ):5.16(2H, s), 6.74-7.77(11H, m).

MS(m/z):334(M⁺-SO₂NH).

実施例65

実施例2において、2'-ニトロビフェニル-4-オールの代わりにN-(4-シアノフェニル)-4-ヒドロキシベンズアミド83mg、塩化メチレンの代わりにN,N-ジメチルホルムアミド2.6mlを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC(クロロホルム:メタノール=13:1)で精製して、4-[N-(4-シアノフェニル)カルバモイル]フェニルスルファメート8mgを得た。

¹H-NMR(CD₃OD, δ):6.87(2H, d, J=5.8Hz), 7.56-8.00(6H, m).

MS(m/z):238(M⁺-SO₂NH).

実施例 6 6

実施例 2 において、2'-ニトロビフェニル-4-オールの代わりにN-(4-シアノフェニル)-4-ヒドロキシ-N-メチルベンズアミド 279 mg、塩化メチレンの代わりにN,N-ジメチルホルムアミド 8.4 ml を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (クロロホルム:メタノール=13:1) で精製して、4-[N-(4-シアノフェニル)-N-メチルカルバモイル]フェニル スルファメート 143 mg を得た。

¹H-NMR(CD₃OD, δ):3.50(3H, s), 7.08-7.49(6H, m), 7.63(2H, d, J=6.0Hz).

10 MS(m/z):331(M⁺), 252(M⁺-SO₂NH).

実施例 6 7

実施例 2 において、2'-ニトロビフェニル-4-オールの代わりにN', N'-ジメチル-4-ヒドロキシベンゾヒドラジド 24 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (クロロホルム:メタノール=7:1) で精製して、4-(N', N'-ジメチルヒドラジノカルボニル)フェニル スルファメート 2 mg を得た。

¹H-NMR(CD₃OD, δ):2.65(6H, s), 7.39(2H, d, J=5.5Hz), 7.83(2H, d, J=5.7 Hz).

MS(m/z):259(M⁺).

20 実施例 6 8

実施例 2 において、2'-ニトロビフェニル-4-オール代わりに2-ヒドロキシ-N-(4-ヒドロキシフェニル)ベンズアミド 23 mg を用い、塩化メチレンの代わりにN,N-ジメチルホルムアミド 1.5 ml を用いて同様に操作して、2-[N-(4-スルファモイルオキシフェニル)カルバモイル]フェニル スルファメート 21 mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ):6.7-8.4(12H, m), 10.49(1H, br s).

MS(m/z):308(M⁺-SO₂NH), 229.

実施例 6 9

実施例 2 において、2'-ニトロビフェニル-4-オール代わりに3-ヒド

ロキシー-N-(2-ヒドロキシフェニル)ベンズアミド23mgを用い、塩化メチレンの代わりにN,N-ジメチルホルムアミド1.5mlを用いて同様に操作して、3-[N-(2-スルファモイルオキシフェニル)カルバモイル]フェニル スルファメート26mgを得た。

5 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta): 7.3-8.3(13\text{H}, \text{m})$.

$\text{MS}(\text{m/z}): 290(\text{M}^+-\text{HOSO}_2\text{NH}_2), 211$.

実施例70

実施例2において、2'-ニトロビフェニル-4-オールの代わりに3-ヒドロキシ-N-(3-ヒドロキシフェニル)ベンズアミド23mgを用い、塩化メチレンの代わりにN,N-ジメチルホルムアミド1.5mlを用いて同様に操作して、3-[N-(3-スルファモイルオキシフェニル)カルバモイル]フェニル スルファメート25mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta): 6.9-8.1(12\text{H}, \text{m}), 10.48(1\text{H}, \text{br s})$.

$\text{MS}(\text{m/z}): 290(\text{M}^+-\text{HOSO}_2\text{NH}_2)$.

15 実施例71

実施例2において、2'-ニトロビフェニル-4-オールの代わりに3-ヒドロキシ-N-(4-ヒドロキシフェニル)ベンズアミド23mgを用い、塩化メチレンの代わりにN,N-ジメチルホルムアミド1.5mlを用いて同様に操作して、3-[N-(4-スルファモイルオキシフェニル)カルバモイル]フェニル スルファメート33mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta): 7.1-8.1(12\text{H}, \text{m}), 10.41(1\text{H}, \text{br s})$.

$\text{MS}(\text{m/z}): 290(\text{M}^+-\text{HOSO}_2\text{NH}_2), 229$.

実施例72

実施例2において、2'-ニトロビフェニル-4-オールの代わりに4-ヒドロキシ-N-(2-ヒドロキシフェニル)ベンズアミド23mgを用い、塩化メチレンの代わりにN,N-ジメチルホルムアミド1.5mlを用いて同様に操作して、4-[N-(2-スルファモイルオキシフェニル)カルバモイル]フェニル スルファメート18mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta): 7.3-8.5(12\text{H}, \text{m})$.

MS(m/z):290(M⁺-HOSO₂NH₂), 211.

実施例 7 3

実施例 2 において、2'-ニトロビフェニル-4-オールの代わりに4-[N-(4-ヒドロキシベンジル)-N-(2-ピラジニル)アミノ]ベンズニトリル 271 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム:メタノール=19:1) で精製して、4-[N-(4-シアノフェニル)-N-(2-ピラジニル)アミノメチル]フェニル スルファメート 211 mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ):5.32(2H, s), 7.19(2H, d, J=5.5Hz), 7.35(2H, d, J=6.0Hz), 7.53(2H, d, J=6.0Hz), 7.77(2H, d, J=5.5Hz), 7.83-8.39(3H, m).

MS(m/z):302(M⁺-SO₂NH).

実施例 7 4

実施例 1 において、2'-ニトロビフェニル-4-オールに代わって4-[N-(4-ヒドロキシベンジル)-N-(2-テニル)アミノ]ベンズニトリル 118 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム:テトラヒドロフラン=10:1) で精製して、4-[N-(4-シアノフェニル)-N-(2-テニル)アミノメチル]フェニル スルファメートを得た。

¹H-NMR(CD₃OD, δ):4.75(2H, s), 4.89(2H, s), 6.73-7.54(11H, m).

MS(m/z):320(M⁺-SO₂NH).

実施例 7 5

実施例 1 において、2'-ニトロビフェニル-4-オールに代わって4-[N-(4-ヒドロキシベンジル)-N-(3-テニル)アミノ]ベンズニトリル 88 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム:テトラヒドロフラン=10:1) で精製して、4-[N-(4-シアノフェニル)-N-(3-テニル)アミノメチル]フェニル スルファメートを得た。

¹H-NMR(CD₃OD, δ):4.74(4H, s), 6.69-7.51(11H, m).

MS(m/z):399(M⁺), 320(M⁺-SO₂NH).

実施例 7 6

2'-ニトロビフェニル-4-オール 215 mg およびトルエン 1 ml の混合物を氷冷し、クロロスルホニルイソシアネート 148 mg を滴下した後、17時間還流した。氷冷下、反応混合物に水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム：メタノール=10：1) で精製し、2'-ニトロビフェニル-4-イル スルファメート 160 mg を得た。

実施例 77

実施例 1 において、2'-ニトロビフェニル-4-オールの代わりに 4-(1-ナフチル) フェノール 88 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、ヘキサン：酢酸エチル=2：1) で精製して、4-(1-ナフチル) フェニル スルファメート 63 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 4.99(2H, br s), 7.28-7.66(8H, m), 7.66-8.03(3H, m).

MS(m/z): 299(M^+), 220.

実施例 78

実施例 1 において、2'-ニトロビフェニル-4-オールの代わりに 2-ヒドロキシ-9-フルオレノン 98 mg を用いて同様に操作して、9-オキソフルオレン-2-イル スルファメート 55 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 7.22-7.77(7H, m).

MS(m/z): 275(M^+), 196.

実施例 79

実施例 1 において、2'-ニトロビフェニル-4-オールの代わりにフルオレン-2-オール 36 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、ジエチルエーテル：ヘキサン=1：1) で精製して、フルオレン-2-イル スルファメート 22 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 3.91(2H, s), 7.13-7.91(7H, m).

MS(m/z): 261(M^+), 181.

実施例 80

実施例 1 において、2'-ニトロビフェニル-4-オールの代わりに 4-(3-ピリジル) フェノール 33 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を T

LC (展開溶媒、クロロホルム：メタノール=10：1) で精製して、4-(3-ピリジル)フェニル スルファメートを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, \delta)$: 7.32-7.85(4H, m), 7.97-8.19(1H, m), 8.53(1H, dd, $J=1.2, 3.2\text{Hz}$), 8.80(1H, d, $J=1.5\text{Hz}$).

5 MS(m/z): 250(M^+), 171.

実施例 8 1

実施例 1 において、2'-ニトロビフェニル-4-オールに代わって 4-(2-メチルチアゾール-4-イル)フェノール 102 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム：メタノール=10：1) で精製して、4-(2-メチルチアゾール-4-イル)フェニル スルファメート 14 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 2.77(3H, s), 7.31(1H, s), 7.35(2H, d, $J=6\text{Hz}$), 7.85(2H, d, $J=5.7\text{Hz}$).

MS(m/z): 270(M^+), 190.

15 実施例 8 2

実施例 1 において、2'-ニトロビフェニル-4-オールに代わって 4-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェノール 52 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム：メタノール=10：1) で精製して、4-(2-スルファモイルアミノチアゾール-4-イル)フェニル スルファメート 8 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 6.96(1H, s), 7.30(2H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 7.86(2H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 8.21(1H, s).

MS(m/z): 350(M^+), 270, 192.

実施例 8 3

25 実施例 1 において、2'-ニトロビフェニル-4-オールに代わって 5-(4-ヒドロキシフェニル)-N-メチル-3-イソキサゾールカルボキサミド 23 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム：メタノール=10：1) で精製して、4-[3-(N-メチルカルバモイル)イソキサゾール-5-イル]フェニル スルファメート 8 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, \delta): 2.94(3\text{H}, \text{s}), 7.07(1\text{H}, \text{s}), 7.48(2\text{H}, \text{d}, J=5.7\text{Hz}), 7.93(2\text{H}, \text{d}, J=5.7\text{Hz}).$

$\text{MS}(\text{m/z}): 297(\text{M}^+), 218.$

実施例 8 4

- 5 実施例 1 において、2'-ニトロビフェニル-4-オール の代わりに 3-クロロビフェニル-4-オール 102 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、ヘキサン：酢酸エチル=2：1) で精製して、3-クロロビフェニル-4-イル スルファメート 68 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 5.07(2\text{H}, \text{br s}), 7.30-7.76(8\text{H}, \text{m}).$

- 10 $\text{MS}(\text{m/z}): 285(\text{M}^++2), 283(\text{M}^+), 206, 204.$

実施例 8 5

- 実施例 1 において、2'-ニトロビフェニル-4-オール の代わりに 3-ブロモビフェニル-4-オール 25 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、ジエチルエーテル：ヘキサン=1：1) で精製して、3-ブロモビフェニル-4-イル スルファメート 17 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 7.30-7.80(8\text{H}, \text{m}).$

$\text{MS}(\text{m/z}): 329(\text{M}^++2), 327(\text{M}^+), 249.$

実施例 8 6

- 20 実施例 1 において、2'-ニトロビフェニル-4-オール の代わりに 3-ヨードビフェニル-4-オール 30 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、ジエチルエーテル：ヘキサン=1：1) で精製して、3-ヨードビフェニル-4-イル スルファメート 10 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 5.12(2\text{H}, \text{br s}), 7.30-7.70(8\text{H}, \text{m}).$

$\text{MS}(\text{m/z}): 375(\text{M}^+), 296.$

25 実施例 8 7

実施例 1 において、2'-ニトロビフェニル-4-オール の代わりに N-(4-ヒドロキシビフェニル-3-イル) アセトアミド 228 mg を用いて同様に操作して、3-(N-アセチル) アミノビフェニル-4-イル スルファメート 92 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 2.22(3\text{H}, \text{s}), 7.31-7.67(8\text{H}, \text{m}), 8.40(1\text{H}, \text{br s}).$

$\text{MS}(\text{m/z}): 306(\text{M}^+), 227, 185.$

実施例 8 8

N-(4'-ヒドロキシビフェニル-4-イル)メタンスルホンアミド 20 mg を N, N-ジメチルアセトアミド 0.2 ml に溶解し、氷冷下トリエチルアミン 11 μl を加え、30 分氷冷下で攪拌した。この混合物に塩化スルファモイル 35 mg を加え、室温下で 3 時間攪拌した。反応混合物を飽和食塩水にあげ、生成物を酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、アセトン:ヘキサン=1:1) で精製し、4'-(N-メチルスルホニル)アミノビフェニル-4-イルスルファメート 23 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta): 3.01(3\text{H}, \text{s}), 7.30(2\text{H}, \text{d}, J=7.8\text{Hz}), 7.34(2\text{H}, \text{d}, J=7.8\text{Hz}), 7.63(2\text{H}, \text{d}, J=7.8\text{Hz}), 7.69(2\text{H}, \text{d}, J=7.8\text{Hz}), 7.98(2\text{H}, \text{s}), 9.83(1\text{H}, \text{s}).$

$\text{MS}(\text{m/z}): 342(\text{M}^+), 184.$

実施例 8 9

実施例 8 8 において、N-(4'-ヒドロキシビフェニル-4-イル)メタンスルホンアミドの代わりに N-(4'-ヒドロキシビフェニル-2-イル)メタンスルホンアミド 105 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム:アセトン=6:1) で精製して、2'-(N-メチルスルホニル)アミノビフェニル-4-イルスルファメート 111 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta): 2.74(3\text{H}, \text{s}), 7.34(2\text{H}, \text{d}, J=8.6\text{Hz}), 7.3-7.5(4\text{H}, \text{m}), 7.53(2\text{H}, \text{d}, J=8.6\text{Hz}), 8.03(2\text{H}, \text{s}), 8.95(1\text{H}, \text{s}).$

$\text{MS}(\text{m/z}): 342(\text{M}^+), 263, 184.$

実施例 9 0

実施例 8 8 において、N-(4'-ヒドロキシビフェニル-4-イル)メタンスルホンアミドの代わりに 4'-ヒドロキシビフェニル-4-イルメタンスルホネート 129 mg を用いて同様に操作して、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、アセトン:ヘキサン=1:1) で精製し、4'-メチルスルホニルオキシ

ビフェニル-4-イル スルファメート 133mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ): 3.40(3H, s), 7.3-7.4(2H, m), 7.4-7.5(2H, m), 7.7-7.8(4H, m), 8.01(2H, s).

MS(m/z): 343(M^+), 264, 185.

5 実施例 9 1

実施例 2 において、2'-ニトロビフェニル-4-オール代わりに (2Z)-3-4-ヒドロキシフェニル)-2-フェニルプロパー-2-エンニトリル 100mg、塩化メチレンの代わりに 1, 2-ジクロロエタンを用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム:メタノール=15:1) で精製して、4-((1Z)-2-シアノ-2-フェニルビニル) フェニル スルファメート 109mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD $_3$ OD, δ): 7.3-7.9(6H, m), 7.77(2H, d, J=9.0Hz), 7.98(2H, d, J=9.0Hz).

MS(m/z): 300(M^+), 221.

15 実施例 9 2

実施例 2 において、2'-ニトロビフェニル-4-オール代わりに (2Z)-2, 3-ビス(4-ヒドロキシフェニル) プロパー-2-エンニトリル 122mg、塩化メチレンの代わりに 1, 2-ジクロロエタンを用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム:アセトン=3:1) で精製して、4-[(1Z)-2-(4-スルファモイルオキシフェニル)-1-シアノビニル] フェニル スルファメート 86mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD $_3$ OD, δ): 7.46(2H, d, J=8.5Hz), 7.49(2H, d, J=8.5Hz), 7.7-7.9(3H, m), 8.02(2H, d, J=9.0Hz).

MS(m/z): 316(M^+ -79), 237.

25 実施例 9 3

実施例 2 において、2'-ニトロビフェニル-4-オール代わりに (2Z)-2-(4-ヒドロキシフェニル)-3-フェニルプロパー-2-エンニトリル 100mg、塩化メチレンの代わりに 1, 2-ジクロロエタンを用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム:メタノール=15:

1) で精製して、4-[(1 Z) -1-シアノ-2-フェニルビニル] フェニル
スルファメート 104 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, \delta): 7.3-7.6(5\text{H}, \text{m}), 7.6-8.1(5\text{H}, \text{m}).$

$\text{MS}(\text{m/z}): 300(\text{M}^+), 221.$

5 実施例 9 4

実施例 2 において、2'-ニトロビフェニル-4-オールの代わりに 4-[N-(4-ヒドロキシベンジル)-N-(2-ピリミジル) アミノ] ベンゾニトリル 81 mg、塩化メチレンの代わりに N, N-ジメチルホルムアミドを用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム: メタノール = 10:1) で精製して、4-[N-(4-シアノフェニル)-N-(2-ピリミジル) アミノメチル] フェニル スルファメート 22 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta): 5.27(2\text{H}, \text{br s}), 7.27(4\text{H}, \text{d}, J=3.8\text{Hz}), 7.4-7.8(2\text{H}, \text{m}), 7.8-8.1(3\text{H}, \text{m}), 8.2-8.8(2\text{H}, \text{m}).$

$\text{MS}(\text{m/z}): 302(\text{M}^+-79), 195, 107.$

15 実施例 9 5

実施例 8 8 において、N-(4'-ヒドロキシビフェニル-4-イル) メタン
スルホンアミドの代わりに 4'-ヒドロキシ-4-ニトロ-2-ビフェニルカル
ボニトリル 120 mg、塩化スルファモイルの代わりに塩化 N, N-ジメチルス
ルファモイル 0.430 ml を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC
(展開溶媒、クロロホルム: アセトン = 16:1) で精製し、2'-シアノ-
4'-ニトロビフェニル-4-イル N, N-ジメチルスルファメート 97 mg
を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta): 2.97(6\text{H}, \text{s}), 7.5-7.6(2\text{H}, \text{m}), 7.7-7.8(2\text{H}, \text{m}), 7.94(1\text{H}, \text{d}, J=8.8\text{Hz}), 8.57(1\text{H}, \text{dd}, J=2.2, 8.3\text{Hz}), 8.84(1\text{H}, \text{d}, J=2.2\text{Hz}).$

25 $\text{MS}(\text{m/z}): 347(\text{M}^+), 240, 108.$

実施例 9 6

4'-アミノビフェニル-4-オール 43 mg を N, N-ジメチルアセトア
ミド 0.7 ml に溶解し、氷冷下塩化スルファモイル 107 mg を加え、室温下
で 2.4 時間攪拌した。反応混合物を飽和食塩水にあけ、生成物を酢酸エチルで

抽出し、有機層を水洗後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた粗生成物をTLC（展開溶媒、クロロホルム：テトラヒドロフラン＝17：10）で精製し、4'－（スルファモイルアミノ）ビフェニル－4－イル スルファメート42mgを得た。

5 $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, \delta): 7.30(2\text{H}, \text{d}, J=8.7\text{Hz}), 7.37(2\text{H}, \text{d}, J=8.7\text{Hz}), 7.56(2\text{H}, \text{d}, J=8.7\text{Hz}), 7.63(2\text{H}, \text{d}, J=8.7\text{Hz}).$

MS(m/z): 343(M^+), 264, 184.

実施例 9 7

10 実施例 9 6 において、4'－アミノビフェニル－4－オールの代わりに2'－アミノビフェニル－4－オール75mgを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC（展開溶媒、クロロホルム：テトラヒドロフラン＝17：10）で精製して、2'－（スルファモイルアミノ）ビフェニル－4－イル スルファメート36mgを得た。

15 $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, \delta): 7.1-7.5(3\text{H}, \text{m}), 7.41(2\text{H}, \text{d}, J=8.6\text{Hz}), 7.51(2\text{H}, \text{d}, J=8.6\text{Hz}), 7.66(1\text{H}, \text{dd}, J=0.8, 7.9\text{Hz}).$

MS(m/z): 343(M^+), 264, 184.

実施例 9 8

20 実施例 9 6 において、4'－アミノビフェニル－4－オールの代わりに（2Z）－2－[4－（N－スルファモイルアミノ）フェニル]－3－（4－ヒドロキシフェニル）プロパー2－エンニトリル12mgを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC（展開溶媒、クロロホルム：アセトン＝2：1）で精製して、4－{（1Z）－2－[4－（スルファモイルアミノ）フェニル]－2－シアノビニル}フェニル スルファメート5mgを得た。

25 $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, \delta): 7.16(2\text{H}, \text{d}, J=8.6\text{Hz}), 7.31(2\text{H}, \text{d}, J=8.6\text{Hz}), 7.67(2\text{H}, \text{d}, J=8.6\text{Hz}), 7.74(1\text{H}, \text{s}), 7.97(2\text{H}, \text{d}, J=8.6\text{Hz}).$

MS(m/z): 315(M^+-79), 236.

実施例 9 9

実施例 9 6 において、4'－アミノビフェニル－4－オールの代わりにメチル 4－[（1Z）－2－シアノ－2－（4－ヒドロキシフェニル）ビニル]フェ

ニルカルボキシレート 279 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム：テトラヒドロフラン=8:1) で精製して、メチル 4-[(1Z)-2-(4-スルファモイルオキシフェニル)-2-シアノビニル] フェニルカルボキシレート 284 mg を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ): 3.89(3H, s), 7.44(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.88(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.05(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.1(4H, m), 8.14(1H, s).

MS(m/z): 358(M^+), 279, 248.

実施例 100

- 2'-シアノ-4'-ニトロビフェニル-4-イル スルファメート 262 mg をギ酸 2.5 ml に溶解し、10%パラジウム炭素 445 mg を加え、室温下 5 分攪拌した。不溶物を濾取して除き、濾液を飽和食塩水にあげ、生成物を酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム：メタノール=10:1) で精製し、4'-アミノ-2'-シアノビフェニル-4-イル スルファメート 52 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ): 5.73(2H, br s), 6.93(1H, dd, $J=2.4, 8.4\text{Hz}$), 6.98(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.27(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.36(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.55(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.10(2H, s).

MS(m/z): 289(M^+), 210.

20 実施例 101

- 実施例 100 において、2'-シアノ-4'-ニトロビフェニル-4-イル スルファメートの代わりに 4'-シアノ-2'-ニトロビフェニル-4-イル スルファメート 101 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム：メタノール=9:1) で精製して、2'-アミノ-4'-シアノビフェニル-4-イル スルファメート 15 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD₃OD, δ): 7.01(1H, dd, $J=1.5, 7.7\text{Hz}$), 7.08(1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 7.15(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.43(2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.48(2H, d, $J=8.7\text{Hz}$).

MS(m/z): 289(M^+), 210.

製造例 1

2-ブロモフェニルアセトニトリル 392 mg、4-メトキシフェニルホウ酸 334 mg、酢酸パラジウム 0.9 mg、炭酸カリウム 691 mg、臭化テトラブチルアンモニウム 645 mg および蒸留水 2.2 ml の混合物を窒素雰囲気下 70℃ で 2 時間攪拌した。反応混合物を飽和食塩水にあげ、生成物を酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒、ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1）で精製し、4'-メトキシ-2-ビフェニルアセトニトリル 343 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 3.62(2\text{H}, \text{s}), 3.86(3\text{H}, \text{s}), 6.86-7.70(8\text{H}, \text{m})$.

10 $\text{MS}(\text{m/z}): 223(\text{M}^+)$.

製造例 2

4'-メトキシ-2-ビフェニルアセトニトリル 89 mg を塩化メチレン 0.66 ml に溶解し、氷冷下、1 M 三臭化ホウ素-塩化メチレン溶液 0.8 ml を加え 40 分攪拌した。室温に戻し、さらに 40 分攪拌した。反応混合物を飽和食塩水にあげ、生成物を酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた粗生成物を TLC（展開溶媒、ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1）で精製し、4'-ヒドロキシ-2-ビフェニルアセトニトリル 43 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 3.62(2\text{H}, \text{s}), 6.73-7.64(8\text{H}, \text{m})$.

20 $\text{MS}(\text{m/z}): 209(\text{M}^+)$.

製造例 3

製造例 1 において、2-ブロモフェニルアセトニトリルの代わりに 2-クロロ-5-ニトロベンゾニトリル 365 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒、クロロホルム：ヘキサン = 2 : 1）で精製して、4'-メトキシ-4-ニトロ-2-ビフェニルカルボニトリル 428 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 3.89(3\text{H}, \text{s}), 7.07(2\text{H}, \text{d}, J=5.5\text{Hz}), 7.55(2\text{H}, \text{d}, J=5.8\text{Hz}), 7.67(1\text{H}, \text{d}, J=6.0\text{Hz}), 8.43(1\text{H}, \text{dd}, J=1.7, 5.5\text{Hz}), 8.60(1\text{H}, \text{d}, J=1.5\text{Hz})$.

MS(m/z):254(M⁺).

製造例 4

製造例 2 において、4'-メトキシ-2-ビフェニルアセトニトリルの代わりに4'-メトキシ-4-ニトロ-2-ビフェニルカルボニトリル 102 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、ヘキサン:酢酸エチル=3:1) で精製して、4'-ヒドロキシ-4-ニトロ-2-ビフェニルカルボニトリル 87 mg を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, δ): 6.99(2H, d, J=5.8Hz), 7.49(2H, d, J=5.3Hz), 7.68(1H, d, J=5.8Hz), 8.44(1H, dd, J=1.7, 5.3Hz), 8.60(1H, d, J=1.5Hz).

10 MS(m/z):240(M⁺).

製造例 5

製造例 1 において、2-ブロモフェニルアセトニトリルの代わりに4-クロロ-3-ニトロベンゾニトリル 548 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒、クロロホルム:ヘキサン=2:1) で精製して、4'-メトキシ-2-ニトロ-4-ビフェニルカルボニトリル 640 mg を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, δ): 3.86(3H, s), 6.98(2H, d, J=5.7Hz), 7.24(2H, d, J=5.7Hz), 7.58(1H, d, J=5.3Hz), 7.83(1H, dd, J=1.2, 5.3Hz), 8.06(1H, d, J=1.2Hz).

20 MS(m/z):254(M⁺).

製造例 6

製造例 2 において、4'-メトキシ-2-ビフェニルアセトニトリルの代わりに4'-メトキシ-2-ニトロ-4-ビフェニルカルボニトリル 208 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、ヘキサン:酢酸エチル=3:1) で精製して、4'-ヒドロキシ-2-ニトロ-4-ビフェニルカルボニトリル 140 mg を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, δ): 6.91(2H, d, J=6.0Hz), 7.16(2H, d, J=5.3Hz), 7.59(1H, d, J=5.3Hz), 7.85(1H, dd, J=0.8, 5.3Hz), 8.07(1H, d, J=0.8Hz).

MS(m/z):240(M⁺).

製造例 7

- 4-ベンジルオキシベンジルクロリド 15 g および 4-アミノフェノール 15 g の混合物を N, N-ジメチルホルムアミド 200 ml 中で 30 分間還流した。反応混合物に水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒、クロロホルム：アセトン＝50：1）で精製し、4- [N- (4-ベンジルオキシベンジル) アミノ] フェノール 11 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 4.19(2\text{H}, \text{s}), 5.05(3\text{H}, \text{s}), 6.4-7.5(13\text{H}, \text{m})$.

$\text{MS}(\text{m/z}): 305(\text{M}^+), 197, 91$.

10 製造例 8

- 4- [N- (4-ベンジルオキシベンジル) アミノ] フェノール 500 mg をピリジン 4 ml に溶解し、氷冷下、塩化メタンスルホニル 1 ml を加え、30 分間攪拌した。反応混合物に水に加え、析出した結晶を濾取し、4- [N- (4-ベンジルオキシベンジル) -N-メチルスルホニルアミノ] フェニル メタンスルホネート 719 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 2.93(3\text{H}, \text{s}), 3.13(3\text{H}, \text{s}), 4.77(2\text{H}, \text{s}), 5.02(2\text{H}, \text{s}), 6.7-7.5 (13\text{H}, \text{m})$.

$\text{MS}(\text{m/z}): 197, 91$.

製造例 9

- 4- [N- (4-ベンジルオキシベンジル) -N-メチルスルホニルアミノ] フェニル メタンスルホネート 350 mg、10%パラジウム炭素 350 mg およびジオキサン 10 ml の混合物を 2 日間常圧水素下で攪拌した。不溶物を濾取して除き、濾液を留去し、4- [N- (4-ヒドロキシベンジル) -N-メチルスルホニルアミノ] フェニル メタンスルホネート 260 mg を得た。

- 25 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 2.94(3\text{H}, \text{s}), 3.15(3\text{H}, \text{s}), 4.73(2\text{H}, \text{s}), 6.72(2\text{H}, \text{d}, J=9\text{Hz}), 7.06(2\text{H}, \text{d}, J=9\text{Hz}), 7.25(4\text{H}, \text{s})$.

$\text{MS}(\text{m/z}): 371(\text{M}^+), 265, 186, 107$.

製造例 10

4- [N- (4-ヒドロキシベンジル) -N-メチルスルホニルアミノ] フェ

ニル メタンスルホネート 80 mg および 28% ナトリウムメトキシド メタノール溶液 0.5 ml の混合物をメタノール 2 ml およびテトラヒドロフラン 1 ml 中、50℃で1時間攪拌した。反応混合物に塩酸を加え、生成物を酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム：メタノール=19：1) で精製し、N-(4-ヒドロキシベンジル)-N-(4-ヒドロキシフェニル)メタンスルホンアミド 38 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 2.91(3\text{H}, \text{s}), 4.66(2\text{H}, \text{s}), 6.6-7.2(8\text{H}, \text{m})$.

$\text{MS}(\text{m/z}): 293(\text{M}^+), 212, 187, 108$.

10 製造例 11

4-[N-(4-ベンジルオキシベンジル)アミノ]フェノール 100 mg をピリジン 4 ml に溶解し、無水酢酸 2 ml を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水に加え、生成物を酢酸エチルで抽出し、有機層を5%塩酸および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム) で精製し、4-[N-アセチル-N-(4-ベンジルオキシベンジル)アミノ]フェニル アセテート 114 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 1.87(3\text{H}, \text{s}), 2.29(3\text{H}, \text{s}), 4.79(2\text{H}, \text{s}), 5.03(2\text{H}, \text{s}), 6.7-7.5(13\text{H}, \text{m})$.

20 $\text{MS}(\text{m/z}): 389(\text{M}^+), 197, 91$.

製造例 12

製造例 9 において、4-[N-(4-ベンジルオキシベンジル)-N-メチルスルホニルアミノ]フェニル メタンスルホネートの代わりに4-[N-アセチル-N-(4-ベンジルオキシベンジル)アミノ]フェニル アセテート 400 mg を用い、ジオキサンの代わりにエタノール 6 ml を用いて同様に操作し、4-[N-アセチル-N-(4-ヒドロキシベンジル)アミノ]フェニル アセテート 270 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 1.88(3\text{H}, \text{s}), 2.29(3\text{H}, \text{s}), 4.78(2\text{H}, \text{s}), 6.6-7.3(8\text{H}, \text{m})$.

$\text{MS}(\text{m/z}): 299(\text{M}^+), 193, 151, 109, 107$.

製造例 1 3

製造例 1 0 において、4-[N-(4-ヒドロキシベンジル)-N-メチルスルホニルアミノ]フェニルメタンスルホネートの代わりに4-[N-アセチル-N-(4-ヒドロキシベンジル)アミノ]フェニルアセテート45mgを用
5 いて同様に操作し、N-(4-ヒドロキシベンジル)-N-(4-ヒドロキシフェニル)アセトアミド20mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 1.84(3\text{H}, \text{s}), 4.72(2\text{H}, \text{s}), 6.70(2\text{H}, \text{d}, J=9\text{Hz}), 6.74(4\text{H}, \text{s}), 6.98(2\text{H}, \text{d}, J=9\text{Hz}).$

$\text{MS}(\text{m/z}): 257(\text{M}^+), 151, 109.$

10 製造例 1 4

4-メトキシ-N-(4-メトキシフェニル)ベンズアミド600mgおよび60%水素化ナトリウム150mgの混合物をジメチルスルホキシド7.5ml中、50℃で10分間攪拌した。ヨウ化エチル1.05mlを加え、反応混合物を30分間攪拌した。反応混合物に水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた粗生成物をTLC(展開溶媒、クロロホルム:アセトン=80:1)で精製し、N-エチル-4-メトキシ-N-(4-メトキシフェニル)ベンズアミド591mgを得
15 た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 1.19(3\text{H}, \text{t}, J=7\text{Hz}), 3.73(3\text{H}, \text{s}), 3.75(3\text{H}, \text{s}), 3.90(2\text{H}, \text{q}, J=7\text{Hz}), 6.5-7.4(8\text{H}, \text{m}).$
20

$\text{MS}(\text{m/z}): 285(\text{M}^+), 135.$

製造例 1 5

製造例 2 において、4'-メトキシ-2-ビフェニルアセトニトリルの代わりにN-エチル-4-メトキシ-N-(4-メトキシフェニル)ベンズアミド585mgを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC(展開溶媒、クロロホルム:メタノール=9:1)で精製して、N-エチル-4-ヒドロキシ-N-(4-ヒドロキシフェニル)ベンズアミド466mgを得た。
25

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 1.17(3\text{H}, \text{t}, J=7\text{Hz}), 3.87(2\text{H}, \text{q}, J=7\text{Hz}), 6.4-7.3(8\text{H}, \text{m}).$

MS(m/z):257(M⁺), 137, 121.

製造例 1 6

製造例 1 4 において、ヨウ化エチルの代わりにヨウ化メチル 1. 2 m l を用いて同様に操作し、4-メトキシ-N-(4-メトキシフェニル)-N-メチルベンズアミド 6 2 9 m g を得た。

¹H-NMR(CDC1₃, δ):3.43(3H, s), 3.74(3H, s), 3.75(3H, s), 6.5-7.3(8H, m).

MS(m/z):271(M⁺), 135.

製造例 1 7

10 製造例 2 において、4'-メトキシ-2-ビフェニルアセトニトリルの代わりに4-メトキシ-N-(4-メトキシフェニル)-N-メチルベンズアミド 6 0 3 m g を用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC(展開溶媒、クロロホルム:メタノール=9:1)で精製して、4-ヒドロキシ-N-(4-ヒドロキシフェニル)-N-メチルベンズアミド 4 8 9 m g を得た。

15 ¹H-NMR(CDC1₃, δ):3.40(3H, s), 6.4-7.3(8H, m).

MS(m/z):243(M⁺), 123, 121.

製造例 1 8

製造例 1 4 において、4-メトキシ-N-(4-メトキシフェニル)ベンズアミドの代わりに4-メトキシ-N-(3-メトキシフェニル)ベンズアミドを用い、ヨウ化エチルの代わりにヨウ化メチル 1. 2 m l を用いて同様に操作し、4-メトキシ-N-(3-メトキシフェニル)-N-メチルベンズアミド 6 2 5 m g を得た。

¹H-NMR(CDC1₃, δ):3.46(3H, s), 3.69(3H, s), 3.74(3H, s), 6.5-7.4(8H, m).

25 MS(m/z):271(M⁺), 135.

製造例 1 9

製造例 2 において、4'-メトキシ-2-ビフェニルアセトニトリルの代わりに4-メトキシ-N-(3-メトキシフェニル)-N-メチルベンズアミド 6 1 8 m g を用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC(展開溶媒、クロロホ

ルム：メタノール＝9：1）で精製して、4-ヒドロキシ-N-（3-ヒドロキシフェニル）-N-メチルベンズアミド 442 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 3.42(3H, s), 6.4-7.3(8H, m).

$\text{MS}(\text{m/z})$: 243, (M^+), 123, 121.

5 製造例 20

フェニルヒドラジン 1.08 g をピリジン 10 ml に溶解し、氷冷下で無水酢酸 0.78 g を加え、20 分間攪拌した。次に、4-メトキシベンゾイルクロリド 2.0 g を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出し、有機層を 5% 塩酸および 5% 水酸化ナトリウム水溶液で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒、クロロホルム：メタノール＝40：1）で精製し、N'-アセチル-4-メトキシ-N-フェニルベンゾヒドラジド 1.0 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 2.07(3H, s), 3.76(3H, s), 6.72(2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.21(5H, s), 7.43(2H, d, $J=9\text{Hz}$), 8.09(1H, br s).

$\text{MS}(\text{m/z})$: 284(M^+), 135.

製造例 21

製造例 2 において、4'-メトキシ-2-ビフェニルアセトニトリルの代わりに N'-アセチル-4-メトキシ-N-フェニルベンゾヒドラジド 500 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC（展開溶媒、クロロホルム：メタノール＝15：1）で精製して、N'-アセチル-4-ヒドロキシ-N-フェニルベンゾヒドラジド 224 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}, \delta)$: 2.04(3H, s), 6.66(2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.21(5H, s), 7.35(2H, d, $J=9\text{Hz}$).

$\text{MS}(\text{m/z})$: 270(M^+), 121.

製造例 22

4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ベンジルアルコール 167 mg および塩化チオニル 1 ml の混合物を 1 時間加熱還流した。反応混合物から減圧下塩化チオニルを留去し、トルエン共沸を 3 回行うことにより、塩化チオニル

を除去した。残査をアセトニトリル4.3 mlに溶解し、4-[N-(1, 2, 4-トリアゾール-4-イル) アミノ] ベンゾニトリル108 mgおよび炭酸カリウム172 mgを加え、室温で18時間攪拌した。反応混合物に水を加え、希塩酸で中和し、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒、クロロホルム：メタノール=9：1）で精製し、4-[N-(4-ヒドロキシベンジル) -N-(1, 2, 4-トリアゾール-4-イル) アミノ] ベンゾニトリル102 mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6, \delta): 4.89(2\text{H, s}), 6.6-6.8(4\text{H, m}), 7.04(2\text{H, d, } J=8.6\text{Hz}), 7.72(2\text{H, d, } J=9.0\text{Hz}), 8.65(2\text{H, s}), 9.40(1\text{H, s}).$

$\text{MS}(\text{m/z}): 291(\text{M}^+), 185.$

製造例 23

4-[N-(1, 2, 4-トリアゾール-4-イル) アミノ] ベンゾニトリル10.43 g、トリエチルアミン7.9 mlおよび塩化メチレン56 mlの混合物を氷冷下攪拌し、4-(トリメチルシリルオキシ) ベンゾイルクロリド23.7 gおよび塩化メチレン28 mlからなる混合物を滴下して、室温で1時間攪拌した。反応混合物に希塩酸を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、生成物をテトラヒドロフラン-ジエチルエーテル（1：1）で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒、クロロホルム：アセトン=4：1）で精製し、N-(4-シアノフェニル) -4-ヒドロキシ-N-(1, 2, 4-トリアゾール-4-イル) ベンズアミド6.2 gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6, \delta): 6.71(2\text{H, d, } J=8.8\text{Hz}), 7.38(2\text{H, d, } J=8.8\text{Hz}), 7.46(2\text{H, d, } J=8.8\text{Hz}), 7.86(2\text{H, d, } J=8.8\text{Hz}), 9.05(2\text{H, s}), 10.21(1\text{H, br s}).$

$\text{MS}(\text{m/z}): 305(\text{M}^+), 185.$

製造例 24

実施例1において、2'-ニトロビフェニル-4-オールの代わりに4-ヒドロキシベンズアルデヒド244 mgを用いて同様に操作し、得られた粗生成物を

シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒、クロロホルム：アセトン＝1
9：1）で精製して、4-ホルミルフェニル スルファメート 203 mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 7.50(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.94(2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 10.00
(1H, s).

5 MS(m/z): 201(M^+), 121.

製造例 25

4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ベンジルアルコール 286 m
gおよび塩化チオニル 1.75 mlの混合物を1時間加熱還流した。反応混合物
10 から減圧下塩化チオニルを留去し、トルエン共沸を3回行うことにより、塩化チ
オニルを除去して、4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ベンジルク
ロリドを得た。

4-[N-(4-メトキシフェニル)アミノ]ベンゾニトリル 224 mgをN,
N-ジメチルホルムアミド 1.2 mlに溶解し、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム
48 mgを加え、室温で30分攪拌した。先に調製した塩化 4-(tert-ブチル
15 ジメチルシリルオキシ)ベンジルをN, N-ジメチルホルムアミド 1.2 mlに
溶解し、氷冷下反応混合物に加えた後、室温で2日間攪拌した。反応混合物に水
を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸ナトリウム
で乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残査をテトラヒドロフラン 1.2 mlに
溶解し、フッ化テトラブチルアンモニウムの1Mテトラヒドロフラン溶液 1.2
20 mlを加え、室温で15分間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水
溶液を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸ナトリ
ウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカ
ラムクロマトグラフィー（溶出溶媒、酢酸エチル）で精製し、4-[N-(4-ヒ
ドロキシベンジル)-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]ベンゾニトリル 2
25 9 mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 3.82(3H, s), 4.7-5.0(3H, m), 6.4-7.4(12H, m).

MS(m/z): 330(M^+), 224.

製造例 26

製造例 25において、4-[N-(4-メトキシフェニル)アミノ]ベンゾニ

トリルの代わりに4-(N-フェニルアミノ)ベンゾニトリル194mgを用いて同様に操作し、4-[N-(4-ヒドロキシベンジル)-N-フェニルアミノ]ベンゾニトリル172mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 4.9(2\text{H}, \text{br s}), 5.1-6.4(1\text{H}, \text{br}), 6.7-7.9(13\text{H}, \text{m})$.

5 MS(m/z): 300(M^+), 194.

製造例27

製造例22において、4-[N-(1,2,4-トリアゾール-4-イル)アミノ]ベンゾニトリルの代わりに4,4'-イミノビスベンゾニトリル219mgを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒、ヘキサン:酢酸エチル=7:1)で精製して、N-[4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ベンジル]-4,4'-イミノビスベンゾニトリル95mgを得た。

次いで、N-[4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ベンジル]-4,4'-イミノビスベンゾニトリル92mgをテトラヒドロフラン0.21mlに溶解し、フッ化テトラブチルアンモニウムの1Mテトラヒドロフラン溶液0.21mlを加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をTLC(展開溶媒、クロロホルム:アセトン=39:1)で精製し、N-(4-ヒドロキシベンジル)-4,4'-イミノビスベンゾニトリル54mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 4.8-5.1(3\text{H}, \text{m}), 6.7-7.6(12\text{H}, \text{m})$.

MS(m/z): 325(M^+), 219.

製造例28

金属カリウム900mgを窒素雰囲気下tert-ブタノール40mlと混合し、加熱還流して均一な溶液とした。反応混合物から、窒素雰囲気下、溶媒を留去し、さらにトルエンを加えて共沸留去する操作を2回行った。残査を減圧乾燥し、カリウムtert-ブトキシドを調製した。

このカリウムtert-ブトキシドにジメチルスルホキシド10mlを加え、氷水浴で冷却した。混合物を20℃以下に保ち、4-アミノピリジン1.882

5 gを加えた後、室温で1時間攪拌した。4-フルオロベンゾニトリル1.21 gをジメチルスルホキシド3 mlに溶解し、内温を30℃以下に保った先の反応混合物に滴下して、室温で30分間攪拌した。反応混合物に水を加え、希塩酸を加えて酸性とした後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和した。生成物を
5 テトラヒドロフラン-ジエチルエーテル(1:1)で抽出し、有機層を水洗して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒、クロロホルム:メタノール=9:1)で精製し、4-[N-(4-ピリジル)アミノ]ベンゾニトリル1.85 gを得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ):7.0-7.2(2H, m), 7.30(2H, d, J=8.1Hz), 7.71(2H, d, J=8.8Hz), 7.9-8.1(2H, m).

MS(m/z):195(M⁺).

製造例29

製造例22において、4-[N-(1,2,4-トリアゾール-4-イル)アミノ]ベンゾニトリルの代わりに4-[N-(4-ピリジル)アミノ]ベンゾニ
15 トリル114 mgを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC(展開溶媒、クロロホルム:メタノール=9:1)で精製して、4-[N-[4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ベンジル]-N-(4-ピリジル)アミノ]ベンゾニトリル48 mgを得た。

次いで、4-[N-[4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ベンジル]-N-(4-ピリジル)アミノ]ベンゾニトリル31 mgをテトラヒドロ
20 フラン0.33 mlに溶解し、フッ化テトラブチルアンモニウムの1Mテトラヒドロフラン溶液0.15 mlを加え、室温で45分間攪拌した。反応混合物に水を加え、生成物をテトラヒドロフラン-ジエチルエーテル(1:1)で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得
25 られた粗生成物をTLC(展開溶媒、クロロホルム:メタノール=9:1)で精製し、4-[N-(4-ヒドロキシベンジル)-N-(4-ピリジル)アミノ]ベンゾニトリル14 mgを得た。

¹H-NMR(CDCl₃, δ):4.96(2H, s), 6.7-6.9(4H, m), 7.03(2H, d, J=8.8Hz), 7.33(2H, d, J=8.3 Hz), 7.63(2H, d, J=9.0 Hz), 8.22(2H, br d, J=6.4 Hz).

MS(m/z): 301(M⁺), 195.

製造例 30

実施例 40において、アニリンの代わりに4-アミノベンゾニトリル3.58 g、4-ホルミルフェニル スルファメートの代わりに4-ヒドロキシベンズアルデヒド4.62 gを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒、クロロホルム：アセトン＝39：1）で精製して、4-[N-(4-ヒドロキシベンジル) アミノ] ベンゾニトリル3.37 gを得た。

¹H-NMR(CDC1₃, δ): 4.25(2H, s), 6.59(2H, d, J=9.0Hz), 6.82(2H, d, J=8.6Hz), 7.16(2H, d, J=8.6Hz), 7.40(2H, d, J=8.8Hz).

MS(m/z): 224(M⁺), 118.

製造例 31

4-[N-(4-ヒドロキシベンジル) アミノ] ベンゾニトリル224 mg、トリエチルアミン0.28 ml およびテトラヒドロフラン7 mlを混合し、塩酸塩化ニコチノイル178 mgを徐々に加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に水を加え、生成物をテトラヒドロフラン-ジエチルエーテル（1：1）で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をTLC（展開溶媒、クロロホルム：アセトン＝9：1）で精製し、N-(4-シアノフェニル)-N-(4-ヒドロキシベンジル) ニコチンアミド292 mgを得た。

¹H-NMR(CDC1₃, δ): 4.2-4.7(3H, m), 6.61(2H, d, J=8.8Hz), 7.1-7.7(7H, m), 8.44(1H, dt, J=2.0, 8.0Hz), 8.86(1H, dd, J=1.8, 4.8Hz), 9.39(1H, d, J=1.5Hz).

MS(m/z): 329(M⁺), 223.

製造例 32

製造例 31において、塩酸 塩化ニコチノイルの代わりに塩化ベンゾイル0.116 mlを用いて同様に反応し、得られた粗生成物をTLC（展開溶媒、クロロホルム）で精製して、N-(4-シアノフェニル)-N-(4-ヒドロキシベンジル) ベンズアミド337 mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 4.39(2\text{H}, \text{s}), 4.5(1\text{H}, \text{br}), 6.61(2\text{H}, \text{d}, J=9\text{Hz}), 7.1-7.7(9\text{H}, \text{m}), 8.19(2\text{H}, \text{dd}, J=1.8, 7.9\text{Hz}).$

$\text{MS}(\text{m/z}): 328(\text{M}^+).$

製造例 3 3

5 製造例 3 1 において、塩酸 塩化ニコチノイルの代わりに 4-シアノベンゾイルクロリド 166 mg を用いて同様に反応し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム) で精製して、4-シアノー-N-(4-シアノフェニル)-N-(4-ヒドロキシベンジル) ベンズアミド 344 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta): 4.39(2\text{H}, \text{d}, J=5.9\text{Hz}), 6.68(2\text{H}, \text{d}, J=8.8\text{Hz}), 6.8-8.0(7\text{H}, \text{m}), 8.09(2\text{H}, \text{d}, J=8.1\text{Hz}), 8.25(2\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz}).$

$\text{MS}(\text{m/z}): 353(\text{M}^+), 247.$

製造例 3 4

4-シアノベンゾイルクロリド 825 mg をジクロロエタン 9 ml に溶解し、4-メトキシベンジルアミン 0.69 ml およびトリエチルアミン 1.57 ml
15 を混合して 2.5 時間攪拌後、蒸留水 1 ml を添加して反応を停止した。クロロホルムで抽出し、2 N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒、クロロホルム: アセトン = 20 : 1) で精製して、4-シアノー-N-(4-メトキシベンジル) ベンズアミド
20 1.29 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 3.80(3\text{H}, \text{s}), 4.55(2\text{H}, \text{d}, J=6.0\text{Hz}), 6.2-6.5(1\text{H}, \text{br}), 6.88(2\text{H}, \text{d}, J=8.6\text{Hz}), 7.27(2\text{H}, \text{d}, J=8.8\text{Hz}), 7.60-8.05(4\text{H}, \text{m}).$

$\text{MS}(\text{m/z}): 266(\text{M}^+), 235.$

製造例 3 5

25 4-シアノー-N-(4-メトキシベンジル) ベンズアミド 79 mg をテトラヒドロフラン 2.5 ml に溶解し、60%水素化ナトリウム 24 mg を加えて窒素雰囲気下、5 分間加熱還流した。放冷後、ヨウ化メチル 0.1 ml を加え 15 分間攪拌し、蒸留水 1 ml を加えて反応を停止した。酢酸エチルで抽出後、2 N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナ

トリウムで乾燥後溶媒を留去した。得られた粗生成物をTLC（展開溶媒、酢酸エチル：ヘキサン＝1：1）で精製して、4-シアノ-N-（4-メトキシベンジル）-N-メチルベンズアミド72mgを得た。

¹H-NMR(CDCl₃, δ): 2.68-3.17(3H, m), 3.81(3H, s), 4.30-4.80(2H, m),
5 6.88(2H, d, J=8.6Hz), 7.0-7.4(2H, m), 7.51(2H, d, J=6.4Hz), 7.70(2H, d, J=8.4Hz)).

MS(m/z): 280(M⁺), 265.

製造例 3 6

製造例 2 において、4'-メトキシ-2-ビフェニルアセトニトリルの代わりに
10 4-シアノ-N-（4-メトキシベンジル）-N-メチルベンズアミド71mgを用い、塩化メチレンの代わりにトルエンを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC（展開溶媒、クロロホルム：アセトン＝4：1）で精製して、4-シアノ-N-（4-ヒドロキシベンジル）-N-メチルベンズアミド53mgを得た。

15 ¹H-NMR(CDCl₃, δ): 2.68-3.20(3H, m), 4.20-4.77(2H, m), 6.80(2H, d, J=8.6Hz), 6.9-7.4(2H, m), 7.51(2H, d, J=8.6Hz), 7.70(2H, d, J=8.6Hz).

MS(m/z): 266(M⁺), 251.

製造例 3 7

製造例 3 4 において、4-メトキシベンジルアミンの代わりに4-[N-（1,
20 2, 4-トリアゾール-4-イル）アミノメチル]フェノール101mg、4-シアノベンゾイルクロリドの代わりに3-シアノベンゾイルクロリド105mgを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC（展開溶媒、クロロホルム：メタノール＝10：1）で精製して、3-シアノ-N-（4-ヒドロキシベンジル）-N-（1, 2, 4-トリアゾール-4-イル）ベンズアミド26mgを得
25 た。

¹H-NMR(CD₃OD, δ): 4.97(2H, s), 6.47 and 7.01(2H, J_{AB}=6.8 Hz), 8.41(2H, s).

MS(m/z): 319(M⁺), 251.

製造例 3 8

4-[N-(3-ピリジル)アミノ]ベンゾニトリル190mgをN,N-ジメチルホルムアミド5mlに溶解し、氷冷下60%水素化ナトリウム44mgを加え、40-50℃で30分攪拌した。4-ベンジルオキシベンジルクロリド273mgを氷冷下反応混合物に加えた後、室温で2時間攪拌した。反応混合物を水にあげ、生成物をクロロホルムで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をTLC(展開溶媒、酢酸エチル:ヘキサン=1:1)で精製して、4-[N-(4-ベンジルオキシベンジル)-N-(3-ピリジル)アミノ]ベンゾニトリル234mgを得た。

¹H-NMR(CDCl₃, δ):4.93(2H, s), 5.03(2H, s), 6.67-7.63(15H, m), 8.44(1H, dd, J=1.2, 3.0Hz), 8.54(1H, d, J=1.5Hz).

MS(m/z):391(M⁺).

製造例39

製造例9において、4-[N-(4-ベンジルオキシベンジル)-N-メチルスルホニルアミノ]フェニルメタンズルホネートの代わりに4-[N-(4-ベンジルオキシベンジル)-N-(3-ピリジル)アミノ]ベンゾニトリル222mgを用い、ジオキサンの代わりに酢酸エチル3mlを用いて同様に操作し、3日間常圧水素下で攪拌した。不溶物を濾取して除き、濾液を留去した。得られた粗生成物をTLC(展開溶媒、酢酸エチル:ヘキサン=1:1)で精製して、4-[N-(4-ヒドロキシベンジル)-N-(3-ピリジル)アミノ]ベンゾニトリル95mgを得た。

¹H-NMR(CDCl₃, δ):4.92(2H, s), 6.58-7.70(10H, m), 8.39(1H, dd, J=1.2, 3.2Hz), 8.48(1H, d, J=1.5Hz).

MS(m/z):301(M⁺).

製造例40

製造例7において、4-アミノフェノールの代わりに4-アミノベンゾニトリル2.95gを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒、ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製して、4-[N-(4-ベンジルオキシベンジル)アミノ]ベンゾニトリル5.194gを

得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 4.40(2\text{H}, \text{d}, J=3.0\text{Hz}), 4.4(1\text{H}, \text{br}), 5.06(2\text{H}, \text{s}), 6.56(2\text{H}, \text{d}, J=5.8\text{Hz}), 6.78-7.52(11\text{H}, \text{m}).$

$\text{MS}(\text{m/z}): 314(\text{M}^+).$

5 製造例 4 1

製造例 3 8 において、4-[N-(3-ピリジル)アミノ]ベンゾニトリルの代わりに4-[N-(4-ベンジルオキシベンジル)アミノ]ベンゾニトリル 3 1 4 m g、4-ベンジルオキシベンジルクロリドの代わりにヨウ化メチル 1 4 2 m g を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を T L C (展開溶媒、ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) で精製して、4-[N-(4-ベンジルオキシベンジル)-N-メチルアミノ]ベンゾニトリル 1 7 3 m g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 3.08(3\text{H}, \text{s}), 4.56(2\text{H}, \text{d}, J=5.8\text{Hz}), 5.05(2\text{H}, \text{s}), 6.42-7.55(13\text{H}, \text{m}).$

$\text{MS}(\text{m/z}): 328(\text{M}^+).$

15 製造例 4 2

製造例 9 において、4-[N-(4-ベンジルオキシベンジル)-N-メチルスルホニルアミノ]フェニルメタンスルホネートの代わりに4-[N-(4-ベンジルオキシベンジル)-N-メチルアミノ]ベンゾニトリル 1 6 4 m g を用い、ジオキサンの代わりに酢酸エチル 3 m l を用いて同様に操作し、4 時間常圧水素下で攪拌した。不溶物を濾取して除き、濾液を留去した。得られた粗生成物を T L C (展開溶媒、酢酸エチル:ヘキサン = 1 : 1) で精製して、4-[N-(4-ヒドロキシベンジル)-N-メチルアミノ]ベンゾニトリル 4 4 m g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 3.09(3\text{H}, \text{s}), 4.52(2\text{H}, \text{s}), 6.43-7.57(8\text{H}, \text{m}).$

25 $\text{MS}(\text{m/z}): 238(\text{M}^+).$

製造例 4 3

製造例 3 8 において、4-[N-(3-ピリジル)アミノ]ベンゾニトリルの代わりに4-[N-(4-ベンジルオキシベンジル)アミノ]ベンゾニトリル 3 1 4 m g、4-ベンジルオキシベンジルクロリドの代わりにヨウ化エチル 1 5 6

mgを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC（展開溶媒、ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）で精製して、4-[N-(4-ベンジルオキシベンジル)-N-エチルアミノ]ベンゾニトリル114mgを得た。

¹H-NMR(CDC1₃, δ): 1.22(3H, t, J=4.7Hz), 3.50(2H, q, J=4.7Hz), 4.55(2H, d, J=5.8Hz), 5.05(2H, s), 6.64(2H, d, J=6.0Hz), 6.93(2H, d, J=5.3Hz), 7.07(2H, d, J=6.0Hz), 7.17-7.56(7H, m).

MS(m/z): 342(M⁺).

製造例 4 4

製造例 9 において、4-[N-(4-ベンジルオキシベンジル)-N-メチルスルホニルアミノ]フェニルメタンズルホネートの代わりに4-[N-(4-ベンジルオキシベンジル)-N-エチルアミノ]ベンゾニトリル111mgを用い、ジオキサンの代わりに酢酸エチル3mlを用いて同様に操作し、4時間常圧水素下で攪拌した。不溶物を濾取して除き、濾液を留去した。得られた粗生成物をTLC（展開溶媒、酢酸エチル：ヘキサン＝1：1）で精製して、4-[N-エチル-N-(4-ヒドロキシベンジル)アミノ]ベンゾニトリル29mgを得た。

¹H-NMR(CDC1₃, δ): 1.22(3H, t, J=4.7Hz), 3.50(2H, q, J=4.7Hz), 4.49(2H, s), 6.45-7.55(8H, m).

MS(m/z): 252(M⁺).

20 製造例 4 5

製造例 7 において、4-ベンジルオキシベンジルクロリドの代わりに4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ベンジルクロリド2.058g、4-アミノフェノールの代わりに4-アミノベンゾニトリル0.946gを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒、ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）で精製して、4-[N-(4-tert-ブチルジメチルシリルオキシベンジル)アミノ]ベンゾニトリル0.682gを得た。

¹H-NMR(CDC1₃, δ): 0.17(6H, s), 0.96(9H, s), 4.23(2H, d, J=5.2Hz), 4.6(1H, br), 6.63(2H, d, J=8.4Hz), 6.79(2H, d, J=8.2Hz), 7.17(2H, d, J=8.2Hz), 7.33(2H, d, J=8.4Hz).

製造例 4 6

製造例 8 において、4-[N-(4-ベンジルオキシベンジル)アミノ]フェノールの代わりに4-[N-(4-tert-ブチルジメチルシリルオキシベンジル)アミノ]ベンゾニトリル195mg、塩化メタンスルホニルの代わりに2-チオフェンカルボニルクロリド84mgを用いて同様に操作し、19時間室温下で攪拌した。反応混合物を希塩酸にあげ、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をTLC(展開溶媒、ヘキサン：酢酸エチル=3：1)で精製して、N-(4-tert-ブチルジメチルシリルオキシベンジル)-N-(4-シアノフェニル)-2-チオフェンカルボキサミド196mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 0.17(6\text{H}, \text{s}), 0.96(9\text{H}, \text{s}), 5.00(2\text{H}, \text{s}), 6.60-7.67(11\text{H}, \text{m})$.

$\text{MS}(\text{m/z}): 448(\text{M}^+)$.

15 製造例 4 7

N-(4-tert-ブチルジメチルシリルオキシベンジル)-N-(4-シアノフェニル)-2-チオフェンカルボキサミド180mgをテトラヒドロフラン3.5mlに溶解し、フッ化テトラブチルアンモニウム386mgを氷冷下に加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物を飽和食塩水にあげ、ジエチルエーテルを加え、生成物を抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をTLC(展開溶媒、クロロホルム：メタノール=19：1)で精製し、N-(4-シアノフェニル)-N-(4-ヒドロキシベンジル)-2-チオフェンカルボキサミド47mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, \delta): 5.02(2\text{H}, \text{s}), 6.56-7.76(11\text{H}, \text{m})$.

25 $\text{MS}(\text{m/z}): 334(\text{M}^+)$.

製造例 4 8

製造例 8 において、4-[N-(4-ベンジルオキシベンジル)アミノ]フェノールの代わりに4-[N-(4-tert-ブチルジメチルシリルオキシベンジル)アミノ]ベンゾニトリル203mg、塩化メタンスルホニルの代わりに3

ーチオフェンカルボニルクロリド 110 mg を用いて同様に操作し、19 時間室温下で攪拌した。反応混合物を希塩酸にあげ、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、ヘキサン：酢酸エチル=3：1) で精製して、N-(4-tert-ブチルジメチルシリルオキシベンジル)-N-(4-シアノフェニル)-3-チオフェンカルボキサミド 191 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 0.17(6\text{H}, \text{s}), 0.96(9\text{H}, \text{s}), 5.03(2\text{H}, \text{s}), 6.61-7.60(11\text{H}, \text{m})$.

10 $\text{MS}(\text{m/z}): 448(\text{M}^+)$.

製造例 49

製造例 47 において、N-(4-tert-ブチルジメチルシリルオキシベンジル)-N-(4-シアノフェニル)-2-チオフェンカルボキサミドの代わりに、N-(4-tert-ブチルジメチルシリルオキシベンジル)-N-(4-シアノフェニル)-3-チオフェンカルボキサミド 180 mg を用いて同様に操作し、N-(4-シアノフェニル)-N-(4-ヒドロキシベンジル)-3-チオフェンカルボキサミド 60 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, \delta): 5.04(2\text{H}, \text{s}), 6.55-7.70(11\text{H}, \text{m})$.

$\text{MS}(\text{m/z}): 334(\text{M}^+)$.

20 製造例 50

製造例 38 において、4-[N-(3-ピリジル)アミノ]ベンズニトリルの代わりに N-(4-シアノフェニル)-4-メトキシベンズアミド 504 mg、4-ベンジルオキシベンジルクロリドの代わりにヨウ化メチル 707 mg を用いて同様に操作し、N-(4-シアノフェニル)-4-メトキシ-N-メチルベンズアミドの粗生成物 620 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 3.45(3\text{H}, \text{s}), 3.72(3\text{H}, \text{s}), 6.70(2\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz}), 7.15(2\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz}), 7.23(2\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz}), 7.55(2\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz})$.

製造例 51

製造例 2 において、4'-メトキシ-2-ビフェニルアセトニトリルの代わり

に、N-(4-シアノフェニル)-4-メトキシ-N-メチルベンズアミド556mgを用いて同様に操作し、N-(4-シアノフェニル)-4-ヒドロキシ-N-メチルベンズアミドの粗生成物463mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta)$: 3.27(3H, s), 6.42-7.40 (8H, m).

5 MS(m/z):252(M^+).

製造例52

3-メトキシ-N-(2-メトキシフェニル)ベンズアミド451mgおよび
ピリジン塩酸塩1.58gを混合し、190℃の油浴上で2時間攪拌した。反応
混合物を放冷した後、希塩酸を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を
10 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒
を留去して得られた粗生成物をメタノールから再結晶して、3-ヒドロキシ-N
-(2-ヒドロキシフェニル)ベンズアミド109mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta)$:6.9-7.1(1H, m), 7.2-7.9(9H, m), 9.90(1H, s).

MS(m/z):211($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$).

15 製造例53

製造例52において、3-メトキシ-N-(2-メトキシフェニル)ベンズア
ミドの代わりに3-メトキシ-N-(4-メトキシフェニル)ベンズアミド53
6mgを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をジエチルエーテルより結晶化
して、3-ヒドロキシ-N-(4-ヒドロキシフェニル)ベンズアミド127m
20 gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta)$:6.73(2H, d, $J=7\text{Hz}$), 6.8-7.4(4H, m), 7.50(2H, d, $J=$
8.8Hz), 9.4(2H, br), 9.87(1H, br s).

MS(m/z):229(M^+), 121.

製造例54

25 製造例25において、4-[N-(4-メトキシフェニル)アミノ]ベンゾニ
トリルの代わりに4-[N-(2-ピラジニル)アミノ]ベンゾニトリル392
mgを用いて同様に操作し、4-[N-(4-ヒドロキシベンジル)-N-(2-
ピラジニル)アミノ]ベンゾニトリル445mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, \delta)$:5.19(2H, s), 6.68(2H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 7.06(2H, d, $J=5.5$

Hz), 7.40(2H, d, J=5.8Hz), 7.67(2H, d, J=5.8Hz) 7.80-8.27(3H, m).

MS(m/z):302(M⁺).

製造例 5 5

実施例 4 0 において、アニリンの代わりに 4-アミノベンゾニトリル 1.43
5 g、4-ホルミルフェニル スルファメートの代わりに 2-チオフェンカルバル
デヒド 1.57 g を用いて同様に操作し、得られた粗生成物をシリカゲルカラム
クロマトグラフィー（溶出溶媒、ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）で精製して、
4-[N-(2-テニル)アミノ]ベンゾニトリル 0.98 g を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, δ):4.56(2H, s), 6.46-6.76(2H, m), 6.87-7.83(5H, m).

10 MS(m/z):214(M⁺).

製造例 5 6

製造例 2 5 において、4-[N-(4-メトキシフェニル)アミノ]ベンゾニ
トリルの代わりに 4-[N-(2-テニル)アミノ]ベンゾニトリル 428 mg
を用いて同様に操作し、4-[N-(4-ヒドロキシベンジル)-N-(2-テ
15 ニル)アミノ]ベンゾニトリル 349 mg を得た。

¹H-NMR(CD₃OD, δ):4.60(2H, s), 4.83(2H, s), 6.55-7.55(11H, m).

MS(m/z):320(M⁺).

製造例 5 7

実施例 4 0 において、アニリンの代わりに 4-アミノベンゾニトリル 1.43
20 g、4-ホルミルフェニル スルファメートの代わりに 3-チオフェンカルバル
デヒド 1.57 g を用いて同様に操作し、得られた粗生成物をシリカゲルカラム
クロマトグラフィー（溶出溶媒、ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）で精製して、
4-[N-(3-テニル)アミノ]ベンゾニトリル 1.00 g を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, δ):4.40(2H, s), 6.44-6.73(2H, m), 6.90-7.56(5H, m).

25 MS(m/z):214(M⁺).

製造例 5 8

製造例 2 5 において、4-[N-(4-メトキシフェニル)アミノ]ベンゾニ
トリルの代わりに 4-[N-(3-テニル)アミノ]ベンゾニトリル 428 mg
を用いて同様に操作し、4-[N-(4-ヒドロキシベンジル)-N-(3-テ

ニル) アミノ] ベンゾニトリル 391 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, \delta): 4.62(2\text{H}, \text{s}), 4.67(2\text{H}, \text{s}), 6.60-7.53(11\text{H}, \text{m}).$

$\text{MS}(\text{m/z}): 320(\text{M}^+).$

製造例 59

5 N-(4-ブロモフェニル)メタンスルホンアミド 500 mg、4-メトキシ
フェニルホウ酸 334 mg、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 55.
5 mg、2M炭酸ナトリウム水溶液 2 ml、トルエン 4 ml およびエタノール 1
ml の混合物を窒素雰囲気下 5 時間加熱還流した。反応混合物を飽和食塩水にあ
10 け、生成物を酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗後無水硫酸マグネシウムで乾燥
した。溶媒を留去して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
(溶出溶媒、クロロホルム：テトラヒドロフラン=7：1)で精製し、N-(
4'-メトキシビフェニルー4-イル)メタンスルホンアミド 94 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta): 2.98(3\text{H}, \text{s}), 3.79(3\text{H}, \text{s}), 7.00(2\text{H}, \text{d}, J=8.7\text{Hz}),$
7.26(2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.55(2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.57(2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 9.72
15 (1H, s)

$\text{MS}(\text{m/z}): 277(\text{M}^+), 198.$

製造例 60

製造例 2 において、4'-メトキシ-2-ビフェニルアセトニトリルの代わりに
N-(4'-メトキシビフェニルー4-イル)メタンスルホンアミド 55 mg、
20 塩化メチレンの代わりに 1, 2-ジクロロエタンを用いて同様に操作し、得られ
た粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム：アセトン=6：1)で精製して、
N-(4'-ヒドロキシビフェニルー4-イル)メタンスルホンアミド 24 mg
を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta): 2.98(3\text{H}, \text{s}), 6.82(2\text{H}, \text{d}, J=8.7\text{Hz}), 7.24(2\text{H}, \text{d},$
25 $J=8.7\text{Hz}), 7.43(2\text{H}, \text{d}, J=8.7\text{Hz}), 7.53(2\text{H}, \text{d}, J=8.7\text{Hz}), 9.45(1\text{H}, \text{s}), 9.69$
(1H, s).

$\text{MS}(\text{m/z}): 263(\text{M}^+), 184.$

製造例 61

製造例 59 において、N-(4-ブロモフェニル)メタンスルホンアミドの代

わりに、N-(2-ブロモフェニル)メタンスルホンアミド500mgを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC(展開溶媒、ヘキサン：酢酸エチル=2：1)で精製して、N-(4'-メトキシビフェニル-2-イル)メタンスルホンアミド441mgを得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 2.88(3\text{H}, \text{s}), 3.87(3\text{H}, \text{s}), 6.50(1\text{H}, \text{s}), 7.02(2\text{H}, \text{d}, J=8.9\text{Hz}), 7.1-7.4(5\text{H}, \text{m}), 7.64(1\text{H}, \text{d}, J=8.0\text{Hz}).$

MS(m/z): 277(M^+), 198.

製造例62

- 製造例2において、4'-メトキシ-2-ビフェニルアセトニトリルの代わりにN-(4'-メトキシビフェニル-2-イル)メタンスルホンアミド208mg、塩化メチレンの代わりに1,2-ジクロロエタンを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC(展開溶媒、ヘキサン：酢酸エチル=2：1)で精製して、N-(4'-ヒドロキシビフェニル-2-イル)メタンスルホンアミド178mgを得た。

- 15 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, \delta): 2.67(3\text{H}, \text{s}), 6.82(2\text{H}, \text{d}, J=8.5\text{Hz}), 7.2-7.4(6\text{H}, \text{m}), 8.74(1\text{H}, \text{s}), 9.48(1\text{H}, \text{s}).$

MS(m/z): 263(M^+), 184.

製造例63

- 製造例8において、4-[N-(4-ベンジルオキシベンジル)アミノ]フェノールの代わりに4'-メトキシビフェニル-4-オール601mgを用いて同様に操作し、19時間室温下で攪拌した。反応混合物を希塩酸にあげ、析出した結晶を濾取し、4'-メトキシビフェニル-4-イルメタンスルホネートの粗生成物783mgを得た。

- 25 製造例2において、4'-メトキシ-2-ビフェニルアセトニトリルの代わりに4'-メトキシビフェニル-4-イルメタンスルホネートの粗生成物500mgを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC(展開溶媒、クロロホルム：テトラヒドロフラン=8：1)で精製して、4'-ヒドロキシビフェニル-4-イルメタンスルホネート250mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, \delta): 3.37(3\text{H}, \text{s}), 6.85(2\text{H}, \text{d}, J=8.6\text{Hz}), 7.37(2\text{H}, \text{d}, J=8.$

6Hz), 7.49(2H, d, J=8.6Hz), 7.66(2H, d, J=8.6Hz), 9.56(1H, s).

MS(m/z):264(M⁺), 185.

製造例 6 4

製造例 2 において、4'-メトキシ-2-ビフェニルアセトニトリルの代わりに
5 (2Z)-2,3-ビス(4-メトキシフェニル)プロパー2-エンニトリル
224mgを、塩化メチレンの代わりに1,2-ジクロロエタンを用いて同様に
操作し、得られた粗生成物をTLC(展開溶媒、クロロホルム:アセトン=3:
1)で精製して、(2Z)-2,3-ビス(4-ヒドロキシフェニル)プロパー
2-エンニトリル130mgを得た。

10 ¹H-NMR(CD₃OD, δ):6.87(4H, d, J=8.8Hz), 7.3-7.6(3H, m), 7.78(2H, d, J=8.8Hz).

MS(m/z):237(M⁺).

製造例 6 5

製造例 2 8 において、4-フルオロベンゾニトリルの代わりに2-クロロピリ
15 ミジン1.145gを用いて同様に操作し、析出した結晶を濾取して、4-[N-(2-ピリミジル)アミノ]ベンゾニトリルの粗生成物691mgを得た。

製造例 3 8 において、4-[N-(3-ピリミジル)アミノ]ベンゾニトリルの
代わりに4-[N-(2-ピリミジル)アミノ]ベンゾニトリルの粗生成物29
8mg、4-ベンジルオキシベンジルクロリドの代わりに4-(tert-ブチ
20 ルジメチルシリルオキシ)ベンジルクロリド390mgを用いて同様に操作し、
得られた粗生成物をTLC(展開溶媒、酢酸エチル:ヘキサン=1:1)で精製
して4-[N-(4-tert-ブチルジメチルシリルオキシベンジル)-N-(2-ピリミジル)アミノ]ベンゾニトリル228mgを得た。

25 ¹H-NMR(CDCl₃, δ):0.20(6H, s), 0.99(9H, s), 4.94(2H, s), 6.86(2H, d, J=8.0Hz), 7.04(2H, d, J=8.0Hz), 7.32(2H, d, J=8.5Hz), 7.5-8.0(4H, m), 8.3-8.6(1H, m).

MS(m/z):416(M⁺), 221, 195.

製造例 6 6

製造例 4 7 において、N-(4-tert-ブチルジメチルシリルオキシベン

ジル) -N-(4-シアノフェニル) -2-チオフェンカルボキサミドの代わりに、4-[N-(4-tert-ブチルジメチルシリルオキシベンジル) -N-(2-ピリミジル) アミノ] ベンゾニトリル 211 mg を用いて同様に操作し、
5 得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム:メタノール=19:1) で精製して4-[N-(4-ヒドロキシベンジル) -N-(2-ピリミジル) アミノ] ベンゾニトリル 89 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, \delta): 5.03(2\text{H}, \text{d}, J=4.5\text{Hz}), 6.78(2\text{H}, \text{d}, J=8.3\text{Hz}), 7.06(2\text{H}, \text{d}, J=8.3\text{Hz}), 7.50(2\text{H}, \text{d}, J=8.0\text{Hz}), 7.6-8.7(5\text{H}, \text{m}).$

$\text{MS}(\text{m/z}): 302(\text{M}^+), 195, 107.$

10 製造例 67

実施例 96 において、4'-アミノビフェニル -4-オールの代わりに4-アミノベンジルシアニド 661 mg を用い、N,N-ジメチルアセトアミド 7.5 ml、塩化スルファモイル 635 mg を用いて同様に操作し、アミノ[4-(シアノメチル) フェニル] スルホンアミドの粗生成物 951 mg を得た。

15 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, \delta): 3.92(2\text{H}, \text{s}), 7.08(2\text{H}, \text{s}), 7.16(2\text{H}, \text{d}, J=8.8\text{Hz}), 7.24(2\text{H}, \text{d}, J=8.8\text{Hz}), 9.52(1\text{H}, \text{s}).$

$\text{MS}(\text{m/z}): 211(\text{M}^+), 131.$

製造例 68

アミノ[4-(シアノメチル) フェニル] スルホンアミドの粗生成物 738 mg、4-アニスアルデヒド 0.425 ml、炭酸カリウム 524 mg 及びメタノール 3.5 ml の混合物を2時間加熱還流した。反応混合物を水にあげ、希塩酸で酸性にした。生成物を酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒、クロロホルム:テトラヒドロフラン=2:1) で精製し、
20 (2Z)-2-[4-(スルファモイルアミノ) フェニル] -3-(4-メトキシフェニル) プロパー-2-エンニトリル 98 mg を得た。

25 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, \delta): 3.84(3\text{H}, \text{s}), 7.10(2\text{H}, \text{d}, J=8.6\text{Hz}), 7.21(2\text{H}, \text{s}), 7.25(2\text{H}, \text{d}, J=8.6\text{Hz}), 7.63(2\text{H}, \text{d}, J=8.6\text{Hz}), 7.82(1\text{H}, \text{s}), 7.91(2\text{H}, \text{d}, J=8.6\text{Hz}), 9.78(1\text{H}, \text{s}).$

MS(m/z):329(M⁺), 250.

製造例 6 9

製造例 2 において、4'-メトキシ-2-ビフェニルアセトニトリルの代わりに (2Z)-2-[4-(N-スルファモイルアミノ)フェニル]-3-(4-メトキシフェニル)プロパン-2-エニトリル 63 mg、塩化メチレンの代わりに 1,2-ジクロロエタンを用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム:アセトン=2:1) で精製して、(2Z)-2-[4-(スルファモイルアミノ)フェニル]-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン-2-エニトリル 17 mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ):6.89(2H, d, J=8.8Hz), 7.19(2H, s), 7.24(2H, d, J=8.8Hz), 7.60(2H, d, J=9.0Hz), 7.74(1H, s), 7.81(2H, d, J=9.0Hz), 9.74(1H, s), 10.14(1H, s).

MS(m/z):315(M⁺), 236.

製造例 7 0

製造例 2 において、4'-メトキシ-2-ビフェニルアセトニトリルの代わりにメチル 4-[(1Z)-2-シアノ-2-(4-メトキシフェニル)ビニル]フェニルカルボキシレート 1.465 g、塩化メチレンの代わりに 1,2-ジクロロエタンを用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム:テトラヒドロフラン=10:1) で精製して、メチル 4-[(1Z)-2-シアノ-2-(4-ヒドロキシフェニル)ビニル]フェニルカルボキシレート 524 mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ):3.89(3H, s), 6.90(2H, d, J=8.7Hz), 7.63(2H, d, J=8.7Hz), 7.92(1H, s), 8.00(2H, d, J=8.4Hz), 8.06(2H, d, J=8.4Hz), 10.00(1H, s).

MS(m/z):279(M⁺), 248, 220.

錠剤:

	mg/錠
活性成分	5.0

	でん粉	10.0
	乳糖	73.0
	カルボキシメチルセルロースカルシウム	10.0
	タルク	1.0
5	ステアリン酸マグネシウム	1.0
		<hr/>
		100.0

10 活性成分を70ミクロン以下の粒度に粉碎し、それにでん粉、乳糖及びカルボ
 キシメチルセルロースカルシウムを加えてよく混合する。10%のでん粉のりを
 上記混合粉体に加えて攪拌混合し、顆粒を製造する。乾燥後粒径を1000ミク
 ロン前後に整粒し、これにタルク及びステアリン酸マグネシウムを混合し、打錠
 する。

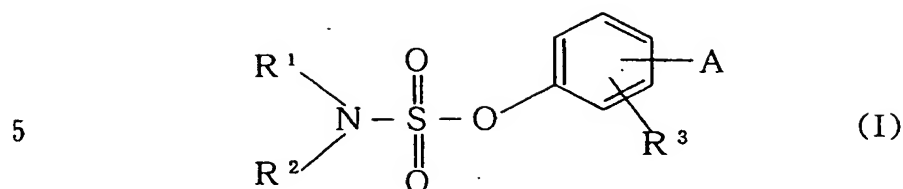
15

20

25

請 求 の 範 囲

1. 式



式中、

R^1 及び R^2 はそれぞれ独立に水素原子又は低級アルキル基を表わし、
 R^3 は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、 $-OSO_2NR^1R^2$ 、
 低級アルカノイルアミノ基、ニトロ基又はシアノ基を表わし、
 A は置換もしくは未置換のフェニル基；ナフチル基；ピリジル基；2-
 置換チアゾール-4-イル基；3-置換イソキサゾール-5-
 イル基；1-シアノ-2-（置換もしくは未置換のフェニル）ビニル
 基；2-シアノ-2-（置換もしくは未置換のフェニル）ビニル基；
 又は式 $-X-NR^4R^5$ の基を表わし、（ここで、X は CO 又は CH_2
 を表わし、 R^4 は水素原子；低級アルキル基；置換もしくは未置換の
 フェニル基；低級アルカノイル基；置換もしくは未置換のフェニルカ
 ルボニル基；ヘテロアリアルカルボニル基；低級アルキルスルホニル
 基；スルファモイル基；低級アルカノイルアミノ基；ジ低級アルキル
 アミノ基；ヘテロアリアル基；ヘテロアリアル置換低級アルキル基又
 は置換もしくは未置換のフェニルメチル基を表わし、 R^5 は水素原子
 ；置換もしくは未置換のフェニル基又は置換もしくは未置換のフェニ
 ルカルボニル基を表わす、ただし、
 ① X が CO を表わす場合には、 R^4 は低級アルカノイル基；置換もし
 くは未置換のフェニルカルボニル基；ヘテロアリアルカルボニル基；
 低級アルキルスルホニル基又はスルファモイル基以外の基を表わし、
 且つ R^5 は置換もしくは未置換のフェニルカルボニル基以外の基を表
 わし、

- ② R^4 が低級アルカノイル基；置換もしくは未置換のフェニルカルボニル基；ヘテロアリールカルボニル基；低級アルキルスルホニル基又はスルファモイル基を表わす場合には、 X は CH_2 を表わし、且つ R^5 は置換もしくは未置換のフェニルカルボニル基以外の基を表わし、
- 5 ③ R^5 が置換もしくは未置換のフェニルカルボニル基を表わす場合には、 X は CH_2 を表わし、且つ R^4 は低級アルカノイル基；置換もしくは未置換のフェニルカルボニル基；ヘテロアリールカルボニル基；低級アルキルスルホニル基又はスルファモイル基以外の基を表わす）、或いは、
- 10 R^3 と A とはそれらが結合しているフェニル基と一緒にあってフルオレン-2-イル基又は9-オキソフルオレン-2-イル基を表わす、ただし、 R^3 が水素原子を表わす場合、 A は未置換のフェニル基を表わすことはない、

で示されるフェニルスルファメート誘導体又はその塩。

- 15 2. R^1 及び R^2 が共に水素原子を表わす請求の範囲第1項記載のフェニルスルファメート誘導体又はその塩。
3. R^3 が水素原子又はハロゲン原子を表わす請求の範囲第1又は2項に記載のフェニルスルファメート誘導体又はその塩。
4. A が4-位に置換している請求の範囲第1～3項のいずれかに記載のフェニルスルファメート誘導体又はその塩。
- 20 5. A が置換フェニル基又は式 $-X-NR^4R^5$ の基を表わす請求の範囲第1～4項のいずれかに記載のフェニルスルファメート誘導体又はその塩。
6. 置換フェニル基が、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲン置換低級アルキル基、シアノ置換低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、 $-OSO_2NR^1R^2$ 、有機スルホニルオキシ基、アミノ基、低級アルカノイルアミノ基、 $-NHOSO_2NR^1R^2$ 、有機スルホニルアミノ基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基及び低級アルコキシカルボニル基から選ばれる1又は2個の置換基で置換されているフェニル基を表わす請求の範囲第5項記載のフェニルスルファメート誘導体又はその塩。
- 25

7. 置換フェニル基における置換基の置換位置がフェニル基の2-及び/又は4-位である請求の範囲第6項記載のフェニルスルファメート誘導体又はその塩。
8. Aが式 $-X-NR^4R^5$ の基であり且つ R^4 が水素原子、低級アルキル基又はヘテロアリール基を表わす請求の範囲第5項記載のフェニルスルファメート誘導体又はその塩。
9. ヘテロアリール基が、窒素原子を1〜3個含有する5もしくは6員の単環式ヘテロアリール基を表わす請求の範囲第8項記載のフェニルスルファメート誘導体又はその塩。
10. R^5 が置換フェニル基を表わす請求の範囲第5項記載のフェニルスルファメート誘導体又はその塩。
11. 置換フェニル基が、ヒドロキシ基、低級アルカノイルオキシ基、 $-OSO_2NR^1R^2$ 、ニトロ基及びシアノ基から選ばれる1又は2個の置換基で置換されているフェニル基を表わす請求の範囲第10項記載のフェニルスルファメート誘導体又はその塩。
12. 請求の範囲第1〜11項のいずれかに記載の式(I)のフェニルスルファメート誘導体又はその塩を有効成分として含有することを特徴とするステロイドスルファターゼ阻害剤。
13. 請求の範囲第1〜11項のいずれかに記載の式(I)のフェニルスルファメート誘導体又はその塩を有効成分として含有することを特徴とする乳癌、子宮体癌、子宮内膜増殖症、不妊症、子宮内膜症、子宮腺筋症、自己免疫疾患、痴呆症又はアルツハイマー病の処置剤。
14. 請求の範囲第1〜11項のいずれかに記載の式(I)のフェニルスルファメート誘導体又はその塩及び製薬学的に許容しうる添加剤からなる薬剤組成物。
15. 乳癌、子宮体癌、子宮内膜増殖症、不妊症、子宮内膜症、子宮腺筋症、自己免疫疾患、痴呆症又はアルツハイマー病の予防又は処置のための請求の範囲第1〜11項のいずれかに記載の式(I)のフェニルスルファメート誘導体又はその塩の使用。
16. 請求の範囲第1〜11項のいずれかに記載の式(I)のフェニルスルファメート誘導体又はその塩をヒト又はその他の哺乳動物に投与することからなるヒ

ト又はその他の哺乳動物における乳癌、子宮体癌、子宮内膜増殖症、不妊症、子宮内膜症、子宮腺筋症、自己免疫疾患、痴呆症又はアルツハイマー病の予防又は処置方法。

17. 乳癌、子宮体癌、子宮内膜増殖症、不妊症、子宮内膜症、子宮腺筋症、自己免疫疾患、痴呆症又はアルツハイマー病の処置剤の製造のための請求の範囲第1～11項のいずれかに記載の式(I)のフェニルスルファメート誘導体又はその塩の使用。

10

15

20

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/04427

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07C307/02, C07D213/30, 241/20, 249/08, 257/04, 261/10, 277/26, 317/54, 333/20, 333/38, A61K31/18, 31/36, A61K31/38, 31/41, 31/42, 31/426, 31/495, A61P15/00, 25/28, 35/00, 37/06, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07C307/02, C07D213/30, 241/20, 249/08, 257/04, 261/10, 277/26, 317/54, 333/20, 333/38, A61K31/18, 31/36, A61K31/38, 31/41, 31/42, 31/426, 31/495, A61P15/00, 25/28, 35/00, 37/06, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
REGISTRY (STN), CA (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO, 97/32872, A1 (Imperial College of Science Technology and Medicine), 12 September, 1997 (12.09.97) & EP, 885211, A1 & JP, 2000-506161, A & US, 6011024, A	1-17
X	A. PUROHIT et al., "Recent advances in the development of steroid sulfatase inhibitors", J. Steroid Biochem. Mol. Biol., 1999, Vol.69, No.1-6, pp.227-238	1-17
X	US, 5192785, A (A.H. Robins Co., Inc.), 09 March, 1993 (09.03.93) (Family: none)	1-7
X	Aparna KOLLI et al., "Development of (p-O-sulfamoyl)-N-alkanoyl-phenylalkyl amines as non-steroidal estrone sulfatase inhibitors", J. Steroid Biochem. Mol. Biol., 1999, Vol.68, No.1-2, pp.31-40	1-17
X	Guo-Hua CHU et al., "Synthesis and sulfatase inhibitory activities of (E)- and (Z)-4-hydroxytamoxifen sulfamates", Bioorg. Med. Chem. Lett., 1999, Vol.9, No. 2, pp.141-144	1-17



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not
 considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing
 date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is
 cited to establish the publication date of another citation or other
 special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other
 means
 "P" document published prior to the international filing date but later
 than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or
 priority date and not in conflict with the application but cited to
 understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
 considered novel or cannot be considered to involve an inventive
 step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
 considered to involve an inventive step when the document is
 combined with one or more other such documents, such
 combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
26 September, 2000 (26.09.00)

Date of mailing of the international search report
17 October, 2000 (17.10.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO0/04427

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ C07C307/02, C07D213/30, 241/20, 249/08, 257/04, 261/10, 277/26, 317/54, 333/20, 333/38, A61K31/18, 31/36, A61K31/38, 31/41, 31/42, 31/426, 31/495, A61P15/00, 25/28, 35/00, 37/06, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ C07C307/02, C07D213/30, 241/20, 249/08, 257/04, 261/10, 277/26, 317/54, 333/20, 333/38, A61K31/18, 31/36, A61K31/38, 31/41, 31/42, 31/426, 31/495, A61P15/00, 25/28, 35/00, 37/06, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CA (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO, 97/32872, A1 (Imperial College of Science Technology and Medicine) 12. 9月. 1997 (12. 09. 97) & EP, 885211, A1 & JP, 2000-5061 61, A & US, 6011024, A	1-17
X	A. PUROHIT et al. "Recent advances in the development of steroid sulfatase inhibitors", J. Steroid Biochem. Mol. Biol., 1999, 第69巻, 第1-6号, p. 227-238	1-17
X	US, 5192785, A (A. H. Robins Co., Inc.) 9. 3月. 1993 (09. 03. 93) (ファミリーなし)	1-7

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

26. 09. 00

国際調査報告の発送日

17.10.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

前田 憲彦

4H

8318

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	Aparna KOLLI et al. "Development of (p-O-sulfamoyl)-N-alkano yl-phenylalkyl amines as non-steroidal estrone sulfatase inhibitors", J. Steroid Biochem. Mol. Biol., 1999, 第68巻, 第 1-2号, p.31-40	1-17
X	Guo-Hua CHU et al. "Synthesis and sulfatase inhibitory activ ities of (E)- and (Z)-4-hydroxytamoxifen sulfamates", Bioorg. Med. Chem. Lett., 1999, 第9巻, 第2号, p.141-144	1-17